

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT, 10 mg+5 mg, tabletki
Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT, 20 mg+10 mg, tabletki
Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT, 20 mg+5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT, 10 mg+5 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 10 mg lizynoprylu (w postaci lizynoprylu dwuwodnego) i 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT, 20 mg+10 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 20 mg lizynoprylu (w postaci lizynoprylu dwuwodnego) i 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT, 20 mg+5 mg, tabletki

Każda tabletką zawiera 20 mg lizynoprylu (w postaci lizynoprylu dwuwodnego) i 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT, 10 mg+5 mg, tabletki

Okrągłe, białe lub prawie białe, płaskie tabletki o średnicy $8,00 \pm 0,15$ mm, z fasetką i podziałką po jednej stronie, z wytłoczonym napisem „L A” po drugiej stronie.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT, 20 mg+10 mg, tabletki

Okrągłe, białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy $11,00 \pm 0,15$ mm, z podziałką po jednej stronie, z wytłoczonym napisem „L A 2” po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT, 20 mg+5 mg, tabletki

Okrągłe, białe lub prawie białe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy $11,00 \pm 0,15$ mm, z podziałką po jednej stronie, z wytłoczonym napisem „L A 1” po drugiej stronie.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pierwotnego nadciśnienia tętniczego u dorosłych.

Produkt leczniczy Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT jest wskazany do stosowania w leczeniu substytucyjnym dorosłych pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi jest odpowiednio kontrolowane podczas jednoczesnego podawania lizynoprylu i amlodypiny w tych samych dawkach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi jedną tabletkę raz na dobę. Maksymalna dawka dobową to jedna tabletkę. Złożone produkty lecznicze nie są na ogół odpowiednie do rozpoczynania leczenia.

Produkt leczniczy Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT, 10 mg + 5 mg, tabletki jest wskazany do stosowania jedynie u pacjentów, u których, w wyniku stopniowego zwiększania dawki, optymalna dawka podtrzymująca lizynoprylu i amlodypiny wynosi 10 mg i 5 mg.

Produkt leczniczy Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT, 20 mg + 10 mg, tabletki jest wskazany do stosowania jedynie u pacjentów, u których, w wyniku stopniowego zwiększania dawki, optymalna dawka podtrzymująca lizynoprylu i amlodypiny wynosi 20 mg i 10 mg.

Produkt leczniczy Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT, 20 mg + 5 mg, tabletki jest wskazany do stosowania jedynie u pacjentów, u których, w wyniku stopniowego zwiększania dawki, optymalna dawka podtrzymująca lizynoprylu i amlodypiny wynosi 20 mg i 5 mg.

Jeżeli konieczne jest dostosowanie dawki, należy rozważyć stopniowe zwiększanie dawki poszczególnych składników produktu leczniczego.

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek

W celu ustalenia optymalnej dawki początkowej oraz dawki podtrzymującej u pacjentów z niewydolnością nerek, u każdego pacjenta należy stopniowo, oddzielnie zwiększać dawkę lizynoprylu i amlodypiny.

Podczas leczenia produktem leczniczym Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT należy monitorować czynność nerek oraz stężenie potasu i sodu w surowicy. W razie pogorszenia czynności nerek należy odstawić produkt leczniczy Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT i zastąpić go odpowiednio dobranymi dawkami poszczególnych substancji czynnych. Amlodypina nie jest eliminowana poprzez dializę.

Niewydolność wątroby

Nie określono zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego też należy ostrożnie dostosowywać dawkę, a leczenie należy rozpoczynać od dolnej granicy zakresu dawkowania (patrz punkty 4.4 i 5.2). W celu ustalenia optymalnej dawki początkowej i dawki podtrzymującej u pacjentów z zaburzeniami wątroby, należy u każdego pacjenta stopniowo, oddzielnie zwiększać dawkę poszczególnych substancji czynnych. Nie badano właściwości farmakokinetycznych amlodypiny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby stosowanie amlodypiny należy rozpoczynać od najmniejszej dawki i powoli ją zwiększać.

Dzieci i młodzież (<18 lat)

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

Pacjenci w podeszłym wieku powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności.

W badaniach klinicznych nie obserwowano związanych z wiekiem zmian skuteczności bądź profilu bezpieczeństwa stosowania amlodypiny lub lizynoprylu. W celu ustalenia optymalnej dawki

podtrzymującej u pacjentów w podeszłym wieku, należy u każdego pacjenta stopniowo, oddzielnie zwiększać dawkę poszczególnych substancji czynnych.

Sposób podawania

Wyłącznie do podania doustnego.

Pokarm nie ma wpływu na wchłanianie produktu leczniczego Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT, dlatego można go przyjmować niezależnie od posiłków.

4.3 Przeciwwskazania

Dotyczące lizynoprylu

- Nadwrażliwość na lizynopryl lub na którykolwiek inny 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).
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami czynności nerek (GFR <60 ml/min/1,73 m² pc.) (patrz punkty 4.5 i 5.1).
- Jednoczesne stosowanie z sakubitrylem + walsartanem. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem leczniczym Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT wcześniej niż 36 godzin po podaniu ostatniej dawki sakubitrylu + walsartanu (patrz również punkty 4.4 i 4.5).

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 (stenoza aortalna dużego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału mięśnia sercowego.

Dotyczące produktu leczniczego Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT

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

- 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 Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT.

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, dializ, biegunki lub wymiotów bądź w przypadku ciężkiego nadciśnienia tętniczego reninozależnego (patrz punkty 4.5 i 4.8). Objawowe niedociśnienie tętnicze obserwowano u pacjentów z niewydolnością serca ze współistniejącą niewydolnością nerek lub bez niej. Wystąpienie tego schorzenia jest najbardziej prawdopodobne u 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 kontrolować rozpoczęcie leczenia i dostosowanie dawki. Podobne zalecenia odnoszą się także do pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyń mózgowych, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować zawał mięśnia sercowego lub udaru naczyniowego mózgu.

W razie wystąpienia niedociśnienia tętniczego pacjenta należy położyć na plecach i w razie konieczności, podać fizjologiczny roztwór soli w infuzji dożylniej. Odpowiedź w postaci przemijającego niedociśnienia tętniczego 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 zastosowaniu 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 ostрым zawałem mięśnia sercowego, u których istnieje ryzyko dalszego, ciężkiego pogorszenia stanu hemodynamicznego po zastosowaniu leku rozszerzającego naczynia. Dotyczy to pacjentów z ciśnieniem skurczowym wynoszącym 100 mmHg lub mniej, lub pacjentów we wstrząsie kardiogennym. W czasie pierwszych 3 dób od wystąpienia zawału dawkę należy zmniejszyć, jeśli ciśnienie skurczowe wynosi 120 mmHg lub mniej. Jeśli ciśnienie skurczowe wynosi 100 mmHg lub mniej, dawkę podtrzymującą należy zmniejszyć do 5 mg lub tymczasowo do 2,5 mg. Jeżeli niedociśnienie tętnicze utrzymuje się (ciśnienie skurczowe mniejsze niż 90 mmHg utrzymujące się dłużej niż 1 godzinę), należy odstawić lizynopryl.

Zwężenie zastawki aortalnej i dwudzielnej / kardiomiopatia przerostowa

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów ACE, należy zachować ostrożność podczas podawania lizynoprylu pacjentom ze zwężeniem zastawki mitralnej i zwężeniem drogi odpływu 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. Kontrolowanie 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 prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek. W takiej sytuacji zgłaszano występowanie ostrej niewydolności nerek, zazwyczaj odwracalnej.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy jedynej czynnej nerki, którzy byli leczeni inhibitorami konwertazy angiotensyny, odnotowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj ustępujące po odstawieniu 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 objawów istniejącej wcześniej choroby naczyniowej nerek występowało zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj niewielkie i przemijające, zwłaszcza, jeżeli lizynopryl był podawany jednocześnie z lekiem moczopędnym. Jest to bardziej prawdopodobne u pacjentów z istniejącymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek. Konieczne może być zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego i (lub) lizynoprylu.

W przypadku ostrego zawału mięśnia sercowego nie należy rozpoczynać leczenia lizynoprylem u pacjentów z objawami zaburzeń czynności nerek, zdefiniowanymi 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) krtani. Może on 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 zgłaszano przypadki zgonów spowodowane obrzękiem naczynioruchowym krtani lub języka. U pacjentów z obrzękiem języka, głośni lub krtani istnieje prawdopodobieństwo niedrożności dróg oddechowych, szczególnie u osób po przebytym zabiegu chirurgicznym na drogach oddechowych. W takich przypadkach należy natychmiast rozpocząć leczenie doraźne. Może ono obejmować podanie adrenaliny i (lub) utrzymanie drożności dróg oddechowych. Pacjent powinien pozostać pod ścisłą kontrolą lekarską do całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

Inhibitory konwertazy angiotensyny częściej wywołują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras.

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

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z sakubitrylem + walsartanem jest przeciwwskazane z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia sakubitrylem + walsartanem wcześniej niż 36 godzin po podaniu ostatniej dawki lizynoprylu. Nie wolno rozpoczynać leczenia lizynoprylem wcześniej niż 36 godzin po podaniu ostatniej dawki sakubitrylu + walsartanu (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną może prowadzić do zwiększenia ryzyka obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęku dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniami oddychania lub bez) (patrz punkt 4.5). Należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie racekadotrylem, inhibitorami mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyrolimusem) lub wildagliptyną u pacjentów już przyjmujących inhibitor ACE.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne u pacjentów hemodializowanych

U pacjentów dializowanych z użyciem błon dializacyjnych o dużej przepuszczalności (np. AN 69) i jednocześnie leczonych inhibitorem ACE opisywano reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów zaleca się zastosowanie błon dializacyjnych innego rodzaju lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy lipoprotein o małej gęstości (LDL)

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

Odczulanie

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych) występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych pacjentów uniknięto wystąpienia tych reakcji, gdy tymczasowo odstawiono inhibitory ACE, ale nawracały one, gdy

niezamierzenie ponownie podano produkt leczniczy.

Niewydolność wątroby

Bardzo rzadko przyjmowanie inhibitorów ACE było związane z zespołem rozpoczynającym się żółtaczką zastoinową i przechodzącym w piorunującą martwicę wątroby i prowadzącym (niekiedy) do zgonu. Mechanizm powstawania tego zespołu nie został poznany. U pacjentów otrzymujących lizynopryl, u których wystąpiła żółtaczka lub odnotowano znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy odstawić lizynopryl i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne.

Neutropenia/agranulocytoza

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE zgłaszano 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 odstawieniu inhibitora ACE. Lizynopryl należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów z kolagenozą naczyń, stosujących terapię immunosupresyjną, leczonych allopurynolem lub prokainamidem, oraz u pacjentów, u których współistnieją te czynniki, zwłaszcza w przypadku istniejących wcześniej zaburzeń czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się ciężkie infekcje, w kilku przypadkach nie odpowiadające na intensywną antybiotykoterapię. Jeśli lizynopryl jest stosowany u takich pacjentów, zaleca się okresowe monitorowanie ilości krwinek białych i pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy infekcji.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia tętniczego, hiperkaliemii oraz zaburzeń czynności nerek (w tym ryzyko ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAAS poprzez jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli uważa się, że podwójna blokada RAAS jest absolutnie konieczna, należy ją stosować wyłącznie pod nadzorem specjalisty, prowadząc częste i bardzo uważne monitorowanie czynności nerek, stężenia elektrolitów oraz ciśnienia tętniczego krwi.

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

Różnice etniczne

Inhibitory konwertazy angiotensyny częściej wywołują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej 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 małej aktywności reniny u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

W trakcie stosowania inhibitorów ACE zgłaszano występowanie kaszlu. Charakterystyczny jest suchy, uporczywy kaszel, który ustępuje po odstawieniu leczenia. Kaszel wywołany stosowaniem 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 blokować powstawanie angiotensyny II, wtórnie do kompensacyjnego uwalniania reniny.

Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, które uważa się, że jest wynikiem tego działania, można je wyrównać zwiększając objętość wewnątrznaczyniową.

Stężenie potasu w surowicy

Inhibitory ACE mogą powodować hiperkaliemię, ponieważ hamują uwalnianie aldosteronu. Działanie to nie jest zazwyczaj istotne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jednakże u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów z cukrzycą i (lub) u pacjentów przyjmujących jednocześnie suplementy zawierające potas (w tym substytuty soli), leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amilorid) i inne produkty lecznicze zwiększające stężenie potasu w surowicy (np. heparyna, trimetoprym i kotrimoksazol, znany również jako trimetoprim + sulfametoksazol) oraz w szczególności antagoniści aldosteronu lub antagoniści receptora angiotensyny, może wystąpić hiperkaliemia. Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków moczopędnych oszczędzających potas i antagonistów receptora angiotensyny u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE oraz kontrolować stężenie potasu w surowicy i czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Cukrzyca

U pacjentów z cukrzycą, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy bardzo dokładnie kontrolować stężenie glukozy we krwi podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorem ACE (patrz punkt 4.5).

Lit

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

Ciąża

Nie należy rozpoczynać leczenia inhibitorami ACE w okresie ciąży. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży, chyba że dalsze leczenie inhibitorami ACE jest niezbędne. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE. W razie konieczności należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Dotyczące amlodypiny

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Niewydolność serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa III i IV wg NYHA) zgłaszano większą częstość występowania obrzęku płuc u pacjentów leczonych amlodypiną w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (patrz punkt 5.1). Antagonistów kanału wapniowego, w tym amlodypinę, należy stosować ostrożnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Niewydolność wątroby

Okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony, a wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie określono zaleceń dotyczących dawkowania. Dlatego też stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od dolnej granicy zakresu dawkowania i należy zachować ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia, jak i podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne powolne zwiększanie dawki oraz uważna kontrola.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

U tych pacjentów amlodypina może być stosowana w normalnych dawkach. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie są skorelowane ze stopniem zaburzeń czynności nerek. Amlodypina nie jest eliminowana poprzez dializę.

Produkt leczniczy Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT zawiera sól

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje dotyczące lizynoprylu

Leki przeciwnadciśnieniowe

Podczas jednoczesnego podawania innych leków przeciwnadciśnieniowych (np. triazotanu glicerolu i innych azotanów lub innych leków rozszerzających naczynia krwionośne) może wystąpić nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe lizynoprylu.

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAAS) w wyniku jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem pojedynczego leku działającego na RAAS (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Leki zwiększające ryzyko obrzęku naczynioruchowego

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z sakubitrylem + walsartanem jest przeciwwskazane, ponieważ zwiększa to ryzyko wystąpienia obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.3 i 4.4).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z inhibitorami kinazy mTOR (np. syrolimusem, ewerolimusem, temsyolimusem) lub inhibitorami neutralnej endopeptydazy (NEP) (np. racekadotrylem) lub tkankowym aktywatorem plazminogenu lub wildagliptyną może prowadzić do zwiększonego ryzyka obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne

Jeżeli u pacjentów otrzymujących lizynopryl stosuje się dodatkowo lek moczopędny, działanie przeciwnadciśnieniowe jest zazwyczaj addytywne. U pacjentów otrzymujących już leki moczopędne, w szczególności u tych, u których niedawno rozpoczęto leczenie lekami moczopędnymi, mogą niekiedy 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 punkty 4.2 i 4.4).

Leki moczopędne oszczędzające potas, suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas

Mimo że stężenie potasu w surowicy zazwyczaj utrzymuje się w granicach normy, u niektórych pacjentów leczonych lizynoprylem może wystąpić hiperkaliemia. Leki moczopędne oszczędzające potas (np. spironolakton, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub substytuty soli zawierające potas mogą prowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy również zachować ostrożność podając lizynopryl jednocześnie z innymi lekami zwiększającymi stężenie potasu w surowicy, takimi jak trimetoprym i ko-trimoksazol (trimetoprym + sulfametoksazol), ponieważ wiadomo, że trimetoprym działa jak lek moczopędny oszczędzający potas, taki jak amiloryd. Z tego względu leczenie skojarzone lizynoprylem i wyżej wymienionymi lekami nie jest zalecane. Jeśli wskazane jest jednoczesne stosowanie tych leków, należy je stosować z zachowaniem ostrożności i często monitorować stężenie potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Jeśli lizynopryl jest podawany z lekiem moczopędnym oszczędzającym potas, może złagodzić hipokaliemię wywoływaną przez te leki.

Cyklosporyna: Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE z cyklosporyną może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy.

Heparyna: Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE z heparyną może wystąpić hiperkaliemia. Zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy.

Lit

Zgłaszano odwracalne zwiększenie stężenia litu w surowicy i działanie toksyczne podczas jednoczesnego podawania litu 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 jednak jest to konieczne, należy starannie monitorować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy w dawkach ≥ 3 g/dobę
Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE z NLPZ (np. kwasem acetylosalicylowym stosowanym w schemacie dawkowania przeciwnadciśnieniowego, inhibitorami COX-2 i nioselektywnymi NLPZ) może osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może zwiększyć ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym ostrej niewydolności nerek, i zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z wcześniej istniejącą zaburzoną czynnością nerek. To działanie jest zazwyczaj odwracalne. Podczas stosowania takiego skojarzenia leków konieczne jest zachowanie ostrożności, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku. Dlatego też zaleca się monitorowanie czynności nerek i odpowiednie nawodnienie pacjenta w momencie rozpoczynania leczenia i okresowo w trakcie jego trwania.

Preparaty złota

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE częściej zgłaszano występowanie reakcji jak po podaniu azotanów (objawy rozszerzenia naczyń krwionośnych, zaczerwienienie twarzy, nudności, zawroty głowy i niedociśnienie tętnicze, które może być bardzo ciężkie) po podaniu preparatu złota w iniekcjach (na przykład sodu aurotiojabłczanu).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/leki przeciwpsychotyczne/leki znieczulające

Jednoczesne stosowanie niektórych znieczulających produktów leczniczych, 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 podawanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulina, doustne leki hipoglikemizujące) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi 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 amlodypiny z silnym lub umiarkowanym inhibitorem CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybiczne, makrolidy takie jak erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może prowadzić do znacznego zwiększenia ekspozycji na amlodypinę, co z kolei może powodować zwiększenie ryzyka niedociśnienia. Takie zmiany farmakokinetyki mogą mieć większe znaczenie kliniczne u pacjentów w podeszłym wieku. Zaleca się monitorowanie kliniczne pacjentów i może być konieczne dostosowanie dawki.

Klarytromycyna jest inhibitorem CYP3A4. U pacjentów leczonych jednocześnie klarytromycyną i amlodypiną istnieje większe ryzyko wystąpienia niedociśnienia tętniczego. Zaleca się uważną obserwację pacjentów podczas jednoczesnego podawania amlodypiny z klarytromycyną.

Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie znanych induktorów CYP3A4 może zmieniać stężenie amlodypiny w osoczu. Dlatego też należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi i rozważyć dostosowanie dawki zarówno w trakcie jednoczesnego stosowania, jak i po nim, w szczególności w przypadku jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca [*Hypericum perforatum*]).

Podawanie amlodypiny z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym nie jest zalecane ze względu na możliwość zwiększenia biodostępności u niektórych pacjentów, co prowadzi do nasilenia obniżenia ciśnienia tętniczego.

Dantrolen (infuzja)

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano prowadzące do zgonu migotanie komór i zapaść sercowo-naczyniową, powiązane z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie stosowania antagonistów kanału wapniowego, takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Działanie przeciwnadciśnieniowe amlodypiny nasila działanie innych produktów leczniczych o właściwościach obniżających ciśnienie tętnicze.

Takrolimus

Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi w przypadku jednoczesnego podawania z amlodypiną, niemniej mechanizm farmakokinetyczny tej interakcji nie został dotychczas w pełni poznany. Aby uniknąć toksyczności takrolimusu u pacjentów otrzymujących amlodypinę podczas leczenia takrolimusem, należy monitorować stężenie takrolimusu we krwi i w razie konieczności dostosować jego dawkę.

Inhibitory kinazy mTOR (ssaczy cel rapamycyny)

Inhibitory kinazy mTOR, takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. Jednoczesne podawanie amlodypiny z inhibitorami kinazy mTOR może zwiększać ekspozycję na te inhibitory.

Cyklosporyna

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji cyklosporyny i amlodypiny u zdrowych ochotników ani w innych grupach pacjentów, za wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których obserwowano zmienne zwiększenie (średnio 0%–40%) minimalnych stężeń cyklosporyny. U pacjentów po przeszczepieniu nerki leczonych amlodypiną należy rozważyć monitorowanie stężeń cyklosporyny i w razie konieczności zmniejszyć jej dawkę.

Symwastatyna

Jednoczesne podawanie 10 mg amlodypiny w dawkach wielokrotnych z 80 mg symwastatyny powodowało zwiększenie ekspozycji na symwastatynę o 77% w porównaniu z monoterapią symwastatyną. U pacjentów stosujących amlodypinę należy zmniejszyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

W badaniach klinicznych dotyczących interakcji amlodypina nie wpływała na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny lub warfaryny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Stosowanie produktu leczniczego Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT nie jest zalecane podczas pierwszego trymestru ciąży i jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży.

Nie ma dostępnego doświadczenia z odpowiednio kontrolowanych badań klinicznych dotyczącego stosowania lizynoprylu i amlodypiny u kobiet w okresie ciąży. Niemniej stosowanie obu substancji czynnych w okresie ciąży nie jest zalecane lub jest przeciwwskazane (szczegółowe informacje dotyczące substancji czynnych, patrz niżej).

W przypadku potwierdzenia ciąży leczenie produktem leczniczym Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT należy natychmiast przerwać. W razie konieczności należy rozpocząć alternatywne leczenie (patrz punkt 4.4).

Leczenia produktem leczniczym Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT nie należy rozpoczynać w okresie ciąży. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży, chyba że dalsze leczenie produktem leczniczym Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT jest niezbędne.

Informacje dotyczące lizynoprylu

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).

Dowody epidemiologiczne dotyczące ryzyka działania teratogennego po ekspozycji na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie pozwalają na wyciągnięcie pewnych wniosków, jednak nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe o potwierdzonym profilu bezpieczeństwa stosowania w okresie ciąży, chyba że dalsze leczenie inhibitorami ACE jest niezbędne. W przypadku potwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i w razie konieczności rozpocząć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że ekspozycja na inhibitory ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży wywołuje toksyczne działanie na ludzki płód (pogorszenie czynności nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku ekspozycji na inhibitor ACE od drugiego trymestru ciąży, zaleca się kontrolne badania ultrasonograficzne czynności nerek i czaszki. Należy uważnie obserwować niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitory ACE, ze względu na możliwość wystąpienia niedociśnienia tętniczego (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Informacje dotyczące amlodypiny

Nie określono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny w okresie ciąży u ludzi.

W badaniach na zwierzętach obserwowano szkodliwy wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dużych dawek leku (patrz punkt 5.3). Stosowanie w okresie 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

Nie ma dostępnych informacji dotyczących stosowania lizynoprylu podczas karmienia piersią. Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Według szacunków dawka wchłonięta przez niemowlę mieści się w przedziale międzykwartylowym 3-7% dawki przyjętej przez matkę, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowlęcia jest nieznany. Stosowanie produktu leczniczego Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT podczas karmienia piersią nie jest zalecane i preferowane jest zastosowanie alternatywnego leczenia o ustalonym lepszym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas karmienia piersią, szczególnie w przypadku karmienia noworodków i wcześniaków.

Płodność

Nie ma dostępnego doświadczenia z odpowiednio kontrolowanych badań klinicznych dotyczącego działania lizynoprylu i amlodypiny na płodność.

Informacje dotyczące amlodypiny

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Informacje dotyczące lizynoprylu

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

Informacje dotyczące amlodypiny

Amlodypina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów, u których wystąpią zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności, zdolność do reagowania może być zaburzona. Zaleca się zachowanie ostrożności, zwłaszcza na początku leczenia.

W oparciu o powyższe informacje, produkt leczniczy Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (w szczególności na wczesnym etapie leczenia).

4.8 Działania niepożądane

W trakcie kontrolowanego badania klinicznego (n=195) częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących obie substancje czynne jednocześnie nie była większa niż u pacjentów otrzymujących monoterapię. Działania niepożądane były spójne z działaniami niepożądanymi zgłaszanymi wcześniej w przypadku amlodypiny i (lub) lizynoprylu. Działania niepożądane były zwykle łagodne, przemijające i rzadko uzasadniały przerwanie leczenia. Do najczęstszych działań niepożądanych podczas leczenia skojarzonego należały ból głowy (8%), kaszel (5%) i zawroty głowy (3%).

Częstość występowania została zdefiniowana następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie

każdej kategorii o określonej częstotliwości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane lizynoprylu	Działania niepożądane amlodypiny
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie wartości hematokrytu	
	Bardzo rzadko	Zahamowanie czynności szpiku, agranulocytoza (patrz punkt 4.4), leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość, powiększenie węzłów chłonnych	Małopłytkowość, leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Bardzo rzadko	Zaburzenia autoimmunologiczne	Reakcje alergiczne
	Nieznana	Reakcja anafilaktyczna / rzekomoanafilaktyczna	
Zaburzenia endokrynologiczne	Rzadko	Zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hipoglikemia	Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Wahania nastroju, zaburzenia snu, omamy	Bezsennaść, wahania nastroju (w tym lęk), depresja
	Rzadko	Splątanie umysłowe	Splątanie
	Nieznana	Depresja	
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy	Senność, zawroty głowy, ból głowy (szczególnie na początku leczenia)
	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezja, zaburzenia smaku	Omdlenie, drżenie, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezja,
	Rzadko	Zaburzenia węchu	
	Bardzo rzadko		Wzmożone napięcie, neuropatia obwodowa
	Nieznana	Omdlenie	Zaburzenia pozapiramidowe
Zaburzenia oka	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 dużego ryzyka (patrz punkt 4.4), tachykardia, kołatanie serca	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa, migotanie przedsionków)
	Bardzo rzadko		Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Objawy ortostatyczne (w tym niedociśnienie tętnicze)	Nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy)
	Niezbyt często	Incydent mózgowo–naczyniowy, prawdopodobnie wtórny do nadmiernego obniżenia ciśnienia tętniczego u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4), objaw Raynauda	Niedociśnienie tętnicze
	Bardzo rzadko		Zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Kaszel	Duszność
	Niezbyt często	Nieżyt błony śluzowej nosa	Kaszel, nieżyt błony śluzowej nosa
	Bardzo rzadko	Skurcz oskrzeli, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych/eozynofilowe zapalenie płuc, zapalenie zatok	
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka, wymioty	Ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiana rytmu wypróżniania (biegunka i zaparcie)
	Niezbyt często	Ból brzucha, nudności, zaburzenia trawienia	Wymioty, suchość błony śluzowej jamy ustnej
	Rzadko	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	
	Bardzo rzadko	Zapalenie trzustki, obrzęk naczynioruchowy jelit	Zapalenie trzustki, zapalenia błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo rzadko	Zapalenie wątroby (wątrobowokomórkowe lub cholestatyczne), żółtaczką, niewydolność wątroby (patrz punkt 4.4)	Zapalenie wątroby, żółtaczką, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych**
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka, świąd	Łysienie, wysypka, osutka, plamica, przebarwienia skóry, nadmierna potliwość, świąd, pokrzywka
	Rzadko	Łuszczyca, pokrzywka, łysienie, nadwrażliwość/obrzęk naczyńioruchowy: obrzęk naczyńioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)	
	Bardzo rzadko	Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa–Johnsona, rumień wielopostaciowy, pęcherzyca, nadmierna potliwość, chłoniak rzekomy skóry*	Rumień wielopostaciowy, obrzęk naczyńioruchowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa–Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
	Nieznana		Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często		Obrzęk kostek, kurcze mięśni
	Niezbyt często		Ból stawów, ból mięśni, ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia czynności nerek	
	Niezbyt często		Trudności w oddawaniu moczu, oddawanie moczu w nocy, zwiększona częstość oddawania moczu
	Rzadko	Ostra niewydolność nerek, mocznica	
	Bardzo	Skąpomocz/bezmocz	

	rzadko		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Impotencja	Impotencja, ginekomastia
	Rzadko	Ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często		Obrzęk
	Często		Zmęczenie, astenia
	Niezbyt często	Zmęczenie, astenia	Ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Niezbyt często	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, hiperkaliemia, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Zwiększenie masy ciała lub zmniejszenie masy ciała
	Rzadko	Zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, hiponatremia	

* Zgłaszano wystąpienie zespołu, który może obejmować jeden lub więcej spośród następujących objawów: może wystąpić gorączka, zapalenie naczyń, ból mięśni, ból stawów i (lub) zapalenie stawów, dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), zwiększony odczyn Biernackiego (OB), eozynofilia i leukocytoza, wysypka, nadwrażliwość na światło lub inne objawy skórne.

** W większości przypadków odpowiadające cholestazie.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania pochodzące z badań klinicznych wykazały, że lizynopryl jest ogólnie dobrze tolerowany u dzieci i młodzieży z nadciśnieniem tętniczym oraz jego profil bezpieczeństwa w tej grupie wiekowej jest porównywalny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania u ludzi produktu leczniczego Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT.

Informacje dotyczące przedawkowania lizynoprylu

Dostępne są ograniczone dane dotyczące przedawkowania u ludzi. Do objawów związanych z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą należeć niedociśnienie tętnicze, wstrząs krążeniowy, zaburzenia elektrolitowe, niewydolność nerek, a tachykardia, kołatanie serca, bradykardia, zawroty głowy, niepokój i kaszel.

Zalecanym leczeniem w przypadku przedawkowania jest podanie roztworu soli fizjologicznej w infuzji dożylniej. Jeśli wystąpi niedociśnienie tętnicze, pacjenta należy położyć w pozycji przeciwwstrząsowej. Można również rozważyć leczenie angiotensyną II w iniekcji i (lub) dożylne podanie amin katecholowych, jeżeli leki te są dostępne. Jeśli zażycie leku nastąpiło niedawno, należy przedsięwziąć kroki w celu 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 elektrostymulacji serca. Należy często monitorować parametry życiowe, stężenie elektrolitów i kreatyniny w surowicy.

Informacje 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 zakończonego zgonem.

Rzadko notowano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomagania oddychania. Czynniki predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

Leczenie

Klinicznie znamienne niedociśnienie 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 pomóc w przywróceniu prawidłowego napięcia ścian naczyń i ciśnienia krwi pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego stosowania. Dożylne podanie glukonianu wapnia może być korzystne w celu odwrócenia skutków blokady kanałów wapniowych.

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

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

Przedawkowanie produktu leczniczego Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT może prowadzić do nadmiernego rozszerzenia naczyń obwodowych ze znaczącym niedociśnieniem tętniczym, wstrząsem krążeniowym, zaburzeniami elektrolitowymi, niewydolnością nerek, hiperwentylacją, tachykardią, kołataniem serca, bradykardią, zawrotami głowy, niepokojem i kaszlem. Zaleca się leczenie objawowe (ułożenie pacjenta w pozycji na plecach, monitorowanie i w razie konieczności 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 dożylne podanie płynu nie przyniesie dostatecznej poprawy, konieczne może być leczenie wspomagające lekami obkurczającymi naczynia obwodowe, chyba że są one przeciwwskazane. Można rozważyć podanie w infuzji angiotensyny II, jeśli jest dostępna. Dożylne podanie glukonianu wapnia może być korzystne w celu odwrócenia skutków blokady kanałów wapniowych. Lizynopryl można usunąć z krążenia układowego na drodze hemodializy. Należy unikać stosowania podczas dializy błon poliakrylonitrylowych o dużej przepuszczalności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory ACE i antagoniści kanału wapniowego, lizynopryl i amlodypina, kod ATC: C09BB03

Produkt leczniczy Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT to produkt złożony zawierający dwie substancje czynne lizynopryl i amlodypinę.

Lizynopryl

Mechanizm działania

Lizynopryl jest inhibitorem peptydylo–dipeptydazy. Hamuje enzym konwertujący angiotensynę (ACE), który katalizuje przekształcenie angiotensyny I do peptydu zwężającego naczynia krwionośne, tj. angiotensyny II. Angiotensyna II pobudza również wydzielanie aldosteronu przez korę nadnerczy. Hamowanie ACE skutkuje zmniejszeniem stężenia angiotensyny II, co powoduje osłabienie działania obkurczającego naczynia i zmniejszenie wydzielania aldosteronu. To ostatnie działanie może wywoływać zwiększenie stężenia potasu w surowicy.

Działanie farmakodynamiczne

Uważa się, że mechanizm, za pomocą którego lizynopryl obniża ciśnienie tętnicze 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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństw o stosowania

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 3 164 pacjentów, z medianą okresu obserwacji wynoszącą 46 miesięcy dla pacjentów pozostających przy życiu, stosowanie dużej dawki lizynoprylu prowadziło, w porównaniu ze stosowaniem małej dawki, do zmniejszenia ryzyka dla złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z dowolnej przyczyny i hospitalizację z dowolnej przyczyny o 12% ($p = 0,002$) oraz zmniejszenia ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny i hospitalizacji związanej z układem sercowo-naczyniowym o 8% ($p=0,036$). Obserwowano 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 była zmniejszona o 24% ($p=0,002$) u pacjentów leczonych dużą dawką lizynoprylu w porównaniu z pacjentami przyjmującymi małą dawkę. Korzyści dotyczące objawów były podobne u pacjentów leczonych dużą i małą dawką lizynoprylu.

Wyniki badania wykazały, 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 odstawienia leczenia. U pacjentów leczonych dużą dawką 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 i triazotanu glicerolu podawanego w monoterapii lub w skojarzeniu przez 6 tygodni, u 19 394 pacjentów, którym podawano leczenie w ciągu 24 godzin od ostrego zawału mięśnia sercowego, lizynopryl powodował statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka śmiertelności, wynoszące 11% względem grupy kontrolnej ($2p=0,03$). W przypadku triazotanu glicerolu

zmniejszenie ryzyka nie było znaczące, ale leczenie skojarzone lizynoprylem i triazotanem glicerolu prowadziło do znacznego zmniejszenia ryzyka śmiertelności, wynoszącego 17% względem grupy kontrolnej ($2p=0,02$). 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 i zaburzenia czynności serca. Po 6 miesiącach wykazano również 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 wiązało się ze zwiększeniem częstości występowania niedociśnienia tętniczego i zaburzeń czynności nerek, jednak nie wiązało się to z proporcjonalnym zwiększeniem śmiertelności.

W randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym porównywano lizynopryl z antagonistą kanału wapniowego u 335 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2 z początkową nefropatią cechującą się mikroalbuminurią, lizynopryl podawany w dawce 10 mg do 20 mg na dobę, przez 12 miesięcy powodował zmniejszenie skurczowego/rozkurczowego ciśnienia tętniczego krwi o 13/10 mmHg oraz szybkości wydalania albuminy z moczem o 40%. W porównaniu z antagonistą kanału wapniowego, który wywoływał podobne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, u osób leczonych lizynoprylem stwierdzono znaczne zmniejszenie szybkości wydalania albuminy z moczem, co dowodzi, że hamowanie ACE przez lizynopryl powodowało zmniejszenie mikroalbuminurii w wyniku bezpośredniego działania na tkankę nerek, oprócz działania obniżającego ciśnienie tętnicze krwi.

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

Leki działające na układ renina-angiotensyna

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. ONgoing TelmistaTMrtan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (ang. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes) oceniano jednoczesne stosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET prowadzono z udziałem pacjentów z chorobą układu sercowo-naczyniowego, chorobą naczyń mózgowych w wywiadzie, lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącym uszkodzeniem narządów. Badanie VA NEPHRON-D prowadzono z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 i nefropatią cukrzycową.

Badania te nie wykazały istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, natomiast zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia w porównaniu z monoterapią. Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych wyniki również te mają również znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

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

Badanie ALTITUDE (ang. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) miało na celu ustalenie, czy standardowe leczenie inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II jest korzystne u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek i (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Liczba zgonów sercowo-naczyniowych i udarów mózgu była większa w grupie otrzymującej aliskiren w porównaniu z grupą przyjmującą placebo, również istotne działania niepożądane i ciężkie zdarzenia niepożądane (hiperkaliemia, niedociśnienie tętnicze i niewydolność nerek) występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w porównaniu z grupą przyjmującą placebo.

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym z udziałem 115 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 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 czasie najmniejszego stężenia w osoczu w sposób zależny od dawki z trwałą skutecznością przeciwnadciśnieniową po podaniu dawek większych niż 1,25 mg.

Działanie to potwierdzono w fazie odstawienia, w której wartość ciśnienia rozkurczowego zwiększyła się o dodatkowe około 9 mmHg u pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej placebo w porównaniu z pacjentami zrandomizowanymi 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 kanału wapniowego należącym do grupy dihydropirydyny (powolny inhibitorem kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń. Mechanizm działania amlodypiny polegający na obniżaniu ciśnienia tętniczego jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczowego na mięśnie gładkie naczyń.

Nie jest w pełni wyjaśnione korzystne działanie amlodypiny w dusznicy bolesnej, jednak amlodypina zmniejsza całkowite obciążenie niedokrwienne poprzez dwa następujące mechanizmy:

- Amlodypina, rozszerzając tętniczki obwodowe, obniża całkowity opór obwodowy (afterload). Ponieważ częstość skurczów serca pozostaje niezmienną, mniejsze obciążenie mięśnia sercowego zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy i jego zapotrzebowanie na tlen.
- Mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie obejmuje rozszerzenie głównych tętnic i tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarach prawidłowo ukrwionych, jak i w obszarach zmian niedokrwiniennych. Rozszerzenie naczyń wieńcowych zwiększa dopływ tlenu do mięśnia serca u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (angina Prinzmetal'a, tj. dławica odmienna).

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

U pacjentów z dusznicą bolesną podanie amlodypiny w jednej dawce raz na dobę wydłuża całkowity czas wysiłku fizycznego, czas do wystąpienia napadu dusznicy oraz czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm. Zmniejsza się również częstość występowania napadów dusznicy oraz konieczność stosowania tabletek nitrogliceryny.

Nie stwierdzono, by amlodypina wiązała się z jakimikolwiek niekorzystnymi efektami metabolicznymi lub by zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypina jest odpowiednia do stosowania u pacjentów z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

Niewydolność serca

Badania hemodynamiczne oraz kontrolowane badania kliniczne przeprowadzone z próbami wysiłkowymi u pacjentów z niewydolnością serca klasy II–IV wg NYHA wykazały, że amlodypina nie prowadzi do pogorszenia stanu klinicznego pacjentów określonego na podstawie zdolności do wykonywania wysiłku fizycznego, frakcji wyrzutowej lewej komory oraz objawów klinicznych.

W badaniu kontrolowanym przeprowadzonym z użyciem placebo (PRAISE) u pacjentów z niewydolnością serca klasy III–IV wg NYHA otrzymujących digoksynę, leki moczopędne i inhibitor ACE wykazano, że zastosowanie amlodypiny nie zwiększa umieralności ani łącznie umieralności i chorobowości pacjentów z niewydolnością serca.

W dalszej obserwacji, w długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE-2) stosowanie amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA, bez objawów klinicznych ani wyników diagnostycznych wskazujących na niedokrwinną chorobę serca, leczonych ustalonymi dawkami ACE, glikozydów naparstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu na ogólną śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tej samej grupie pacjentów stosowanie amlodypiny związane było ze zwiększoną liczbą zgłoszeń przypadków obrzęku płuc.

Leczenie hipotensyjne i obniżające stężenie lipidów w celu zapobiegania występowaniu zawałów mięśnia sercowego (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 mięśnia sercowego” (ang. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - 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.

Zrandomizowano ogółem 33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku 55 lat lub starszych, których obserwowano średnio przez 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka rozwoju choroby wieńcowej: przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu (>6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub udokumentowana inna choroba sercowo-naczyniowa związana z miażdżycą tętnic (ogółem 51,5%), cukrzyca typu 2 (36,1%), stężenie HDL-C <35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory zdiagnozowany na podstawie badania elektrokardiograficznego lub echokardiograficznego (20,9%), palenie papierosów (21,9%).

Pierwotnym punktem końcowym była łączna liczba zgonów z powodu choroby wieńcowej oraz zawałów mięśnia sercowego 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. Spośród drugorzędowych punktów końcowych badania częstość występowania niewydolności serca (część złożonego punktu końcowego sercowo-naczyniowego) była znacząco większa u pacjentów w grupie leczonej amlodypiną w porównaniu z grupą leczoną chlortalidonem (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38; 95% CI: 1,25–1,52; p < 0,001). Niemniej nie obserwowano istotnych 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 wieku 6 lat lub starsze)

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 długotrwałego 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. Na podstawie zawartości w moczu średnie wchłanianie lizynoprylu wynosi około 25%, 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

Nie wydaje się, by lizynopryl wiązał się z białkami surowicy innymi niż krążący ACE. W badaniach na szczurach wykazano, że lizynopryl słabo przenika przez barierę krew-mózg.

Eliminacja

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

Właściwości farmakokinetyczne w szczególnych grupach pacjentów

Niewydolność wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek powodują zmniejszenie eliminacji lizynoprylu, który jest usuwany przez nerki, ale zmniejszenie to jest istotne klinicznie tylko w przypadku, gdy współczynnik przesączania kłębuszkowego jest mniejszy niż 30 ml/min. W łagodnych lub umiarkowanych zaburzeniach czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 80 ml/min) średnia wartość AUC była zwiększona jedynie o 13%, natomiast w ciężkich zaburzeniach czynności nerek (klirens kreatyniny od 5 do 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 od 40 do 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 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 16 lat z nadciśnieniem tętniczym, z GFR powyżej 30 ml/min/1,73m². Po podaniu dawek od 0,1 do 0,2 mg/kg maksymalne stężenie lizynoprylu w osoczu w stanie stacjonarnym wystąpiło w ciągu 6 godzin, a stopień wchłaniania ustalony na podstawie odzysku substancji czynnej z moczu wyniósł 28%. Wartości te są podobne do wartości uzyskanych uprzednio u dorosłych. Wartości AUC i C_{max} u dzieci, oznaczone w tym badaniu, były spójne z wartościami obserwowanymi u dorosłych.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Amlodypina

Wchłanianie, dystrybucja i wiązanie z białkami

Po doustnym podaniu dawek amlodypina jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie w osoczu występuje po 6–12 godzinach po podaniu dawki. Całkowitą biodostępność amlodypiny ocenia się na zakres od 64 do 80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. W badaniach *in vitro* wykazano, że około 97,5% krążącej amlodypiny jest wiązane z białkami osocza.

Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Metabolizm i eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji w osoczu wynosi około 35–50 godzin i jest spójny z dawkowaniem raz na dobę. Amlodypina jest w dużym 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 szczególnych grupach pacjentów

Niewydolność wątroby

Dostępne są tylko bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące podawania 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 osoczu występuje u osób w podeszłym wieku po podobnym czasie jak u młodszych pacjentów. U pacjentów w podeszłym wieku istnieje tendencja do zmniejszania się klirensu amlodypiny, co powoduje zwiększenie AUC i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji. Tak jak oczekiwano, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca wartość AUC i okres półtrwania w fazie eliminacji wzrastały odpowiednio do badanej grupy wiekowej.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono populacyjne badanie farmakokinetyczne w grupie 74 dzieci w wieku od 12 miesięcy do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym (34 pacjentów w wieku od 6 do 12 lat i 28 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat) otrzymujących amlodypinę w dawkach od 1,25 do 20 mg raz na dobę lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku od 6 do 12 lat i młodzieży w wieku od 13 do 17 lat typowy klirens doustny (CL/F) wynosił odpowiednio u osób płci męskiej 22,5 i 27,4 l/h i odpowiednio u osób płci żeńskiej 16,4 i 21,3 l/h. Zaobserwowano dużą zmienność w ekspozycji między osobnikami. Dane zgłaszane u dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

Złożony produkt leczniczy

Nie opisywano żadnych interakcji farmakokinetycznych pomiędzy substancjami czynnymi produktu leczniczego Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT. Parametry farmakokinetyczne (AUC, C_{max} , t_{max} , okres półtrwania) nie różniły się od parametrów poszczególnych składników produktu leczniczego.

Spożycie posiłku nie ma wpływu na wchłanianie produktu leczniczego Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT z przewodu pokarmowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań przedklinicznych z zastosowaniem skojarzenia lizynoprylu i amlodypiny.

Lizynopryl

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Wykazano, że inhibitory ACE, jako grupa leków, wywierają szkodliwy wpływ na późną fazę rozwoju

płodu, powodując obumarcie płodu oraz wady wrodzone, w szczególności dotyczące czaszki. Zgłaszano również toksyczny wpływ na płód, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu i przetrwały przewód tętniczy. Uznaje się, że zaburzenia rozwojowe są częściowo spowodowane bezpośrednim wpływem inhibitorów ACE 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 dotyczące wpływu na reprodukcję u szczurów i myszy wykazały opóźnienie porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu dawek około 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg masy ciała.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg/dobę (8-krotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała) 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.

Rakotwórczość, mutageneza

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w diecie przez dwa lata, w stężeniu zapewniającym dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie wykazano cech działania rakotwórczego. Największa dawka (która w przypadku myszy była zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa* od maksymalnej zalecanej dawki klinicznej wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie wykazano działań związanych z podawanym lekiem na poziomie genów ani chromosomów.

*W oparciu o masę ciała pacjenta wynoszącą 50 kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia wodorofosforan
Mannitol
Skrobia żelowana kukurydziana
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT, 10 mg+5 mg, tabletki:

Tabletki są pakowane w blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Pudełko tekturowe zawiera 20, 30, 60 lub 90 tabletek w blistrach oraz ulotkę dla pacjenta.

Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT, 20 mg+10 mg, tabletki:

Tabletki są pakowane w blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Pudełko tekturowe zawiera 20, 30, 60 lub 90 tabletek w blistrach oraz ulotkę dla pacjenta.

Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT, 20 mg+5 mg, tabletki:

Tabletki są pakowane w blister z folii PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Pudełko tekturowe zawiera 20, 30, 60 lub 90 tabletek w blistrach oraz ulotkę dla pacjenta.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Holsten Pharma GmbH
Hahnstraße 31-35
60528 Frankfurt nad Menem
Niemcy
E-Mail: info@holstenpharma.de

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT, 10 mg+5 mg – pozwolenie nr 26852
Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT, 20 mg+5 mg – pozwolenie nr 26853
Lisinopril/Amlodipine Alkaloid-INT, 20 mg+10 mg – pozwolenie nr 26854

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.01.2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO