

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Co-Prestarium Initio, 3,5 mg + 2,5 mg, tabletki

Co-Prestarium Initio, 7 mg + 5 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 2,378 mg peryndoprylu, co odpowiada 3,5 mg peryndoprylu z arginina oraz 3,4675 mg amlodypiny bezylanu, co odpowiada 2,5 mg amlodypiny.

Jedna tabletki zawiera 4,756 mg peryndoprylu, co odpowiada 7 mg peryndoprylu z arginina oraz 6,935 mg amlodypiny bezylanu, co odpowiada 5 mg amlodypiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:


31,62 mg/ 63,23 mg laktozy jednowodnej w kaźdej tabletkce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Co-Prestarium Initio, 3,5 mg + 2,5 mg: biała, okrągła tabletki o średnicy 5 mm.

Co-Prestarium Initio, 7 mg + 5 mg: biała, okrągła tabletki o średnicy 6 mm, z wytłoczonym znakiem  po kaźdej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Co-Prestarium Initio jest wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego samoistnego u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Podanie doustne.

Produkt Co-Prestarium Initio o mocy 3,5 mg + 2,5 mg jest przeznaczony do leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.

Zalecana dawka początkowa produktu Co-Prestarium Initio to 3,5 mg + 2,5 mg raz na dobę.

Po przynajmniej czterech tygodniach leczenia u pacjentów, u których ciśnienia tętniczego nie można wystarczająco kontrolować za pomocą produktu Co-Prestarium Initio o mocy 3,5 mg + 2,5 mg, dawkę można zwiększyć do 7 mg + 5 mg raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2)

Produkt Co-Prestarium Initio jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), patrz punkt 4.3.

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 60 ml/min),

zalecaną dawką początkową produktu Co-Prestarium Initio jest 3,5 mg + 2,5 mg co drugą dobę. U pacjentów, u których ciśnienie tętnicze nie jest odpowiednio kontrolowane można stosować produkt Co-Prestarium Initio o mocy 3,5 mg + 2,5 mg raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć, jeśli ciśnienie pozostaje niekontrolowane. Standardowe postępowanie medyczne obejmuje monitorowanie stężenia kreatyniny i potasu we krwi (patrz punkty 4.4 i 5.2).

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

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Co-Prestarium Initio u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkty 4.4 i 5.2)

U pacjentów w podeszłym wieku ustalono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Co-Prestarium Initio. Podczas rozpoczynania leczenia, zależnie od czynności nerek, należy zachować ostrożność.

Po rozpoczęciu leczenia należy monitorować czynność nerek przed zwiększeniem dawki, zwłaszcza u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych. Standardowe postępowanie medyczne obejmuje monitorowanie stężenia kreatyniny i potasu we krwi.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Co-Prestarium Initio u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Tabletkę produktu Co-Prestarium Initio należy przyjmować w pojedynczej dawce, najlepiej rano i przed posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitory ACE), pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).
- Obrzęk naczynioruchowy, związany z uprzednim leczeniem inhibitorem ACE, w wywiadzie.
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze.
- Wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny.
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca.
- Jednoczesne stosowanie produktu Co-Prestarium Initio z aliskirenem u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR <60 ml/min/1,73 m²), patrz punkty 4.5 i 5.1.
- Pozaustrojowe metody leczenia prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym (patrz punkt 4.5).
- Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Nadwrażliwość/ Obrzęk naczynioruchowy

Rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem (patrz punkt 4.8). Obrzęk może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Co-Prestarium Initio, 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 krtani może spowodować zgon. W przypadku, gdy obrzęk obejmuje język, głośnie lub krtani, co mogłoby spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować leczenie ratujące życie, czyli podanie adrenaliny i (lub) udrożnienie dróg oddechowych. Pacjent powinien 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 produktem Co-Prestarium Initio (patrz punkt 4.3).

Obrzęk jelit był obserwowany rzadko u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Pacjenci zgłaszali ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez takich objawów); w niektórych przypadkach objawy te nie były poprzedzone obrzękiem twarzy, a aktywność C-1 esterazy była prawidłowa. Obrzęk naczynioruchowy diagnozowano za pomocą tomografii komputerowej, badania ultrasonograficznego lub podczas zabiegu chirurgicznego. 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).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus):
U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniem lub bez zaburzenia oddychania), patrz punkt 4.5.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego

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

Neutropenia/ Agranulocytoza/ Małopłytkowość/ Niedokrwistość

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE obserwowano neutropenię, agranulocytozę, małopłytkowość i niedokrwistość. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka neutropenia występuje rzadko. Szczególnie ostrożnie należy stosować produkt Co-Prestarium Initio u pacjentów z kolagenozą, pacjentów stosujących leki immunosupresyjne, leczonych allopurynolem lub prokainamidem albo gdy czynniki te występują jednocześnie, szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano zaburzenie czynności nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się ciężkie zakażenia, które w kilku przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli produkt Co-Prestarium Initio jest stosowany u takich pacjentów, zaleca się okresowe oznaczanie liczby krwinek białych, a pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności zgłaszania każdego objawu zakażenia (np. ból gardła, gorączka).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

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

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

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

Pierwotny hiperaldosteronizm

Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać podawania produktu Co-Prestarium Initio podczas ciąży. Jeśli kontynuacja leczenia produktem Co-Prestarium Initio nie jest niezbędna, 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 produktem Co-Prestarium Initio i, jeśli to właściwe, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

Produkt Co-Prestarium Initio jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), patrz punkt 4.3.

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 60 ml/min) zalecana początkowa dawka produktu Co-Prestarium Initio wynosi 3,5 mg + 2,5 mg co drugą dobę (patrz punkt 4.2). Standardowe postępowanie medyczne u tych pacjentów obejmuje monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny we krwi (patrz punkty 4.2 i 5.2).

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki, 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 uprzedniej choroby naczyń nerkowych obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj nieznaczne i przemijające, zwłaszcza jeśli peryndopryl był stosowany jednocześnie z lekiem moczopędnym. Objawy takie z większym prawdopodobieństwem mogą wystąpić u pacjentów z istniejącą zaburzoną czynnością nerek.

U pacjentów z niewydolnością nerek amlodypina może być stosowana w zwykłych dawkach. Zmiany stężeń amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem zaburzenia czynności nerek. Amlodypina nie podlega dializie.

Przeszczepienie nerki

Nie zaleca się leczenia produktem Co-Prestarium Initio, ponieważ brak doświadczenia odnośnie stosowania tego produktu u pacjentów po niedawno przeżytym przeszczepieniu nerki.

Nadciśnienie nerkowo-naczyniowe

W przypadku leczenia pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej czynnej nerki inhibitorami ACE, istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek (patrz punkt 4.3). Leczenie lekami moczopędnymi może być dodatkowym czynnikiem ryzyka. Niewydolność nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE było związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej i postępującego do piorunującej martwicy wątroby, i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących produkt Co-Prestarium Initio, u których rozwinęła się żółtaczka lub u których obserwuje się zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie produktem Co-Prestarium Initio i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.8).

Okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a wartości AUC zwiększone u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku należy zachować ostrożność podczas rozpoczynania leczenia oraz zwiększania dawki, zależnie od czynności nerek.
Przed zwiększeniem dawki należy monitorować czynność nerek. Standardowe postępowanie medyczne obejmuje monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny we krwi (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Środki ostrożności

Przełom nadciśnieniowy

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Produkt Co-Prestarium Initio należy ostrożnie stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ amlodypina może zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Niedociśnienie tętnicze

Inhibitory ACE mogą powodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, pojawia się częściej u pacjentów odwodnionych, np. z powodu stosowania leków moczopędnych, diety z małą ilością sodu, dializoterapii, biegunki lub wymiotów oraz u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem reninozależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8). U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem objawowego niedociśnienia tętniczego należy kontrolować ciśnienie tętnicze, czynność nerek oraz stężenie potasu w surowicy w trakcie leczenia produktem Co-Prestarium Initio.

Dotyczy to także pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyń mózgowych, u których nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego może spowodować 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 jest przeciwwskazaniem do podania dalszych dawek, co zazwyczaj odbywa się bez trudności, gdy ciśnienie tętnicze zwiększy się po zwiększeniu objętości wewnątrznaczyniowej.

Zwężenie zastawki aorty i zastawki dwudzielnej/ Kardiomiopatia przerostowa

Należy zachować ostrożność podczas stosowania inhibitorów ACE u pacjentów ze zwężeniem zastawki dwudzielnej oraz ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory, takim jak zwężenie zastawki aorty lub kardiomiopatia przerostowa.

Rasa

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

Inhibitory ACE mogą być mniej skuteczne w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania małej aktywności reniny u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym.

Kaszel

U pacjentów leczonych produktem Co-Prestarium Initio obserwowano kaszel. Charakteryzuje się on tym, że jest suchy, uporczywy oraz ustępuje po przerwaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu należy wziąć pod uwagę kaszel wywołany przez inhibitor ACE.

Zabiegi chirurgiczne/ Znieczulenie

U pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu środkami powodującymi niedociśnienie tętnicze, peryndopryl może blokować powstawanie angiotensyny II wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Podawanie produktu Co-Prestarium Initio należy przerwać na jeden dzień przed zabiegiem chirurgicznym. Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze i rozważy się taki mechanizm, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynniki ryzyka hiperkaliemii są: niewydolność nerek, pogorszona czynność nerek, wiek (powyżej 70 lat), cukrzyca, współistniejące inne stany, w szczególności odwodnienie, ostra niewydolność serca, kwasica metaboliczna oraz jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np.: spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd, stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu), suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, a także przyjmowanie innych leków powodujących zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, inne inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, kwas acetylosalicylowy w dawce ≥ 3 g/dobę, inhibitory COX-2 i niewybiórcze niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprim). 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 ciężkie, czasami prowadzące do zgonu, zaburzenia rytmu serca. Jeżeli jednoczesne stosowanie produktu Co-Prestarium Initio 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 z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle monitorować stężenie glukozy podczas pierwszego miesiąca leczenia produktem Co-Prestarium Initio (patrz punkt 4.5).

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

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Co-Prestarium Initio z lekami oszczędzającymi potas, suplementami potasu lub zamiennikami soli kuchennej zawierającymi potas (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Ten produkt zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Leki wywołujące hiperkaliemię

Niektóre leki lub grupy terapeutyczne mogą zwiększać częstość występowania hiperkaliemii: aliskiren, sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne, heparyny, leki immunosupresyjne, takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprim oraz produkty złożone zawierające trimetoprim i sulfametoksazol (kotrimoksazol). Jednoczesne stosowanie produktu Co-Prestarium Initio z tymi lekami zwiększa ryzyko hiperkaliemii.

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Aliskiren

U pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Pozaustrojowe metody leczenia

Pozaustrojowe metody leczenia prowadzące do kontaktu krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym, takie jak dializa lub hemofiltracja z użyciem niektórych błon o dużej przepuszczalności (np. błon poliakrylonitrylowych) i afereza lipoprotein o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu - ze względu na zwiększone ryzyko ciężkich reakcji rzekomoanafilaktycznych (patrz punkt 4.3). Jeśli takie leczenie jest konieczne, należy rozważyć użycie błon dializacyjnych innego typu lub zastosować lek przeciwnadciśnieniowy z innej grupy.

Jednoczesne stosowanie niezalecane (patrz punkt 4.4)

Estramustyna

Istnieje ryzyko zwiększonej częstości wystąpienia działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.

Inhibitory mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus)

U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory mTOR może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).

Leki moczopędne oszczędzające potas (np. triamteren, amilorid), sole potasu

Hiperkaliemia (potencjalnie zakończona zgonem), zwłaszcza w połączeniu z zaburzeniem czynności nerek (addytywne działanie hiperkaliemiczne). Inhibitorów ACE nie wolno stosować w skojarzeniu z substancjami powodującymi hiperkaliemię, z wyjątkiem przypadków hipokaliemii.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Co-Prestarium Initio z wymienionymi powyżej produktami (patrz punkt 4.4). Jeśli mimo to jednoczesne stosowanie tych produktów jest wskazane, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy. Stosowanie spironolaktonu w niewydolności serca – patrz poniżej.

Lit

Podczas jednoczesnego stosowania litu i inhibitorów ACE zgłaszano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz zwiększenie jego toksyczności. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Co-Prestarium Initio i litu, ale jeśli jednoczesne stosowanie okazuje się konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).

Dantrolen (we wlewie)

U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową, powiązane z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania produktu Co-Prestarium Initio zawierającego amlodypinę, antagonistę wapnia, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności

Leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące)

Badania epidemiologiczne sugerują, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insuliny, doustne leki hipoglikemizujące) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem hipoglikemii. Jest to najbardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego i u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Baklofen

Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe. Należy monitorować ciśnienie tętnicze oraz dostosować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego, jeżeli to konieczne.

Leki moczopędne nieoszczędzające potasu

Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi, szczególnie osoby z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, mogą być narażeni na nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego w trakcie rozpoczęcia leczenia inhibitorem ACE. Prawdopodobieństwo działania hipotensyjnego można

zmniejszyć przez przerwanie leczenia lekiem moczopędnym, zwiększenie objętości płynów lub podaż soli przed rozpoczęciem leczenia produktem Co-Prestarium Initio.

W nadciśnieniu tętniczym, jeśli wcześniejsze podawanie leków moczopędnych spowodowało zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, należy przerwać stosowanie leku moczopędnego przed rozpoczęciem podawania produktu Co-Prestarium Initio, a następnie można ponownie zastosować lek moczopędny nieoszczędzający potasu.

Podczas pierwszych tygodni leczenia produktem Co-Prestarium Initio należy monitorować czynność nerek (stężenie kreatyniny).

Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton)

Eplerenon lub spironolakton w dawkach od 12,5 mg do 50 mg na dobę z małymi dawkami inhibitorów ACE:

W leczeniu pacjentów z niewydolnością serca klasy II do IV (wg NYHA), z frakcją wyrzutową lewej komory <40% oraz wcześniej leczonych inhibitorami ACE i diuretykami pętlowymi, istnieje ryzyko hiperkaliemii, potencjalnie zakończonej zgonem, zwłaszcza w przypadku nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leków w tym skojarzeniu.

Przed rozpoczęciem skojarzonego leczenia należy sprawdzić, czy nie występuje hiperkaliemia i zaburzenie czynności nerek.

Zaleca się oznaczanie stężenia potasu oraz kreatyniny we krwi raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc.

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 NLPZ), może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie produktu Co-Prestarium Initio 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 uprzednimi zaburzeniami czynności nerek. Leczenie skojarzone należy prowadzić ostrożnie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnego stosowania oraz okresowo podczas trwania leczenia.

Induktory CYP3A4

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca) może powodować zmniejszenie stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując produkt Co-Prestarium Initio jednocześnie z induktorami CYP3A4.

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azolowe leki przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie narażenia na amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Może być konieczna kontrola kliniczna oraz dostosowanie dawki produktu Co-Prestarium Initio. U pacjentów przyjmujących klarytromycynę i amlodypinę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego. Podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny i klarytromycyny zaleca się ścisłą obserwację pacjentów.

Jednoczesne stosowanie wymagające ostrożności

Leki przeciwnadciśnieniowe (takie jak beta-adrenolityki) i leki rozszerzające naczynia krwionośne

Jednoczesne stosowanie tych leków może nasilać działanie hipotensyjne produktu Co-Prestarium Initio. Jednoczesne stosowanie z glicerolu triazotanem, innymi azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne może dodatkowo obniżać ciśnienie tętnicze i z tego względu zaleca się ostrożność.

Gliptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna)

U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE występuje zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego ze względu na powodowane przez gliptyny zmniejszenie aktywności dipeptydylopeptydazy IV (DPP-IV).

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/ Leki przeciwpyschotyczne/ Środki znieczulające

Jednoczesne stosowanie niektórych środków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpyschotycznych z produktem Co-Prestarium Initio może powodować dalsze zmniejszenie ciśnienia tętniczego.

Leki sympatykomimetyczne

Leki sympatykomimetyczne mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe produktu Co-Prestarium Initio.

Kortykosteroidy, tetrakozaktyd

Oslabienie działania przeciwnadciśnieniowego (związane z retencją soli i wody przez kortykosteroidy).

Leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne (prazosyna, alfuzosyna, doksazosyna, tamsulosyna, terazosyna)

Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe i zwiększone ryzyko niedociśnienia ortostatycznego.

Amifostyna

Może nasilać przeciwnadciśnieniowe działanie amlodypiny.

Sole złota

Reakcje przypominające objawy jak po podaniu azotanów, w tym zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie były rzadko obserwowane u pacjentów otrzymujących preparaty złota w iniekcjach (sodu aurotiojabłczan) i jednocześnie inhibitor ACE, w tym peryndopryl.

Grejpfruty

Nie zaleca się stosowania produktu Co-Prestarium Initio z grejpfrutami lub z sokiem grejpfrutowym ze względu na możliwość zwiększenia biodostępności amlodypiny u niektórych pacjentów, co może skutkować nasileniem działania obniżającego ciśnienie tętnicze.

Takrolimus

Podczas jednoczesnego stosowania z amlodypiną istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi. Aby uniknąć toksycznego działania takrolimusu, stosowanie amlodypiny u pacjenta leczonego takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi oraz dostosowania dawki takrolimusu, jeśli jest to konieczne.

Cyklosporyna

Nie przeprowadzono badań interakcji dotyczących cyklosporyny i amlodypiny ani u zdrowych ochotników, ani w innych populacjach, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których obserwowano zmienne zwiększenie stężeń minimalnych cyklosporyny (średnio o 0%-40%). Należy rozważyć monitorowanie stężenia cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu nerki, przyjmujących amlodypinę, a jeśli jest to konieczne, należy zmniejszyć dawkę cyklosporyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Zważywszy na działanie poszczególnych składników tego produktu leczniczego na ciążę i laktację:

Nie zaleca się stosowania produktu Co-Prestarium Initio podczas pierwszego trymestru ciąży. Produkt Co-Prestarium Initio jest przeciwwskazany podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży.

Nie zaleca się stosowania produktu Co-Prestarium Initio podczas laktacji. Należy podjąć decyzję, czy zalecić przerwanie karmienia piersią, czy stosowania produktu Co-Prestarium Initio, biorąc pod uwagę znaczenie leczenia dla matki.

Ciąża

Związane z peryndoprylem

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE 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 działania teratogennego w następstwie narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są rozstrzygające, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. U pacjentek planujących ciążę należy zastosować alternatywne leczenie przeciwnadciśnieniowe, o ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas ciąży, chyba że kontynuowane leczenie inhibitorami ACE jest niezbędne. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeżeli wskazane, wdrożyć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że narażenie na inhibitor ACE w drugim i trzecim trymestrze 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 narażenia na inhibitor ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzenie badania ultrasonograficznego nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Związane z amlodypiną

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach po dużych dawkach obserwowano toksyczny wpływ na rozród (patrz punkt 5.3). Stosowanie w ciąży jest zalecane tylko w przypadkach, gdy nie ma innego, bezpieczniejszego produktu oraz gdy choroba jest związana z większym ryzykiem dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Związane z peryndoprylem

Nie zaleca się podawania peryndoprylu podczas karmienia piersią, ponieważ brak informacji dotyczących jego stosowania w tym okresie. Zaleca się inne leczenie, z ustalonym profilem bezpieczeństwa stosowania, zwłaszcza w przypadku karmienia noworodka lub wcześniaka.

Związane z amlodypiną

Nie wiadomo, czy amlodypina przenika do mleka kobiecego. Decyzję o kontynuowaniu lub zaprzestaniu karmienia piersią albo o kontynuowaniu lub zaprzestaniu leczenia amlodypiną należy podejmować po rozważeniu korzyści wynikających z karmienia piersią dla dziecka oraz z leczenia amlodypiną dla matki.

Płodność

Związane z peryndoprylem

Brak wpływu na zdolności rozrodcze lub płodność.

Związane z amlodypiną

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia donoszono o odwracalnych zmianach biochemicznych 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

Nie prowadzono badań nad wpływem produktu Co-Prestarium Initio na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Peryndopryl i amlodypina mogą wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zdolność reagowania może ulec osłabieniu, jeśli pacjenci odczuwają zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie, znużenie lub nudności.

Zaleca się ostrożność, zwłaszcza na początku leczenia produktem Co-Prestarium Initio.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa produktu Co-Prestarium Initio oceniano w trwającym 6 miesięcy badaniu kontrolowanym, z udziałem 1 771 pacjentów, z których 887 otrzymywało Co-Prestarium Initio, w trwającym 6 tygodni badaniu kontrolowanym, z udziałem 837 pacjentów, z których 279 otrzymywało Co-Prestarium Initio oraz w trwającym 8 tygodni badaniu kontrolowanym placebo, z udziałem 1 581 pacjentów, z których 249 otrzymywało Co-Prestarium Initio.

W badaniach klinicznych preparatu złożonego nie obserwowano istotnych nowych działań niepożądanych w porównaniu do znanych działań poszczególnych składników produktu leczniczego.

Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane podczas badań klinicznych to: zawroty głowy, kaszel i obrzęk.

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane poszczególnych składników produktu Co-Prestarium Initio (peryndoprylu i amlodypiny), zgłaszane wcześniej podczas badań klinicznych i (lub) po wprowadzeniu do obrotu, ponieważ mogą one wystąpić po zastosowaniu preparatu złożonego.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Podczas leczenia produktem Co-Prestarium Initio, peryndoprylem lub amlodypiną podawanymi oddzielnie, obserwowano następujące działania niepożądane, które zostały uszeregowane zgodnie z klasyfikacją MedDRA, dotyczącą układów i narządów oraz według następujących częstości występowania:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana częstość (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Co-Prestarium Initio (Peryndopryl + Amlodypina)	Amlodypina	Peryndopryl
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa	-	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	-	-	Niezbyt często*
	Leukopenia/neutropenia (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Agranulocytoza lub pancytopenia (patrz punkt 4.4)	-	-	Bardzo rzadko
	Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Co-Prestarium Initio (Peryndopryl + Amlodypina)	Amlodypina	Peryndopryl
	Niedokrwistość hemolityczna związana z niedoborem enzymu u pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PDH), patrz punkt 4.4	-	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	-	Bardzo rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	-	-	Nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkaliemia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często	-	Niezbyt często*
	Hiperglikemia	Niezbyt często	Bardzo rzadko	-
	Hiponatremia	-	-	Niezbyt często*
	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)	-	-	Niezbyt często*
Zaburzenia psychiczne	Zmiany nastroju (w tym lęk)	-	Niezbyt często	Niezbyt często
	Bezsenność	-	Niezbyt często	-
	Depresja	-	Niezbyt często	-
	Zaburzenia snu	-	-	Niezbyt często
	Stan splątania	-	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy (zwłaszcza na początku leczenia)	Często	Często	Często
	Ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)	-	Często	Często
	Senność (zwłaszcza na początku leczenia)	-	Często	Niezbyt często*
	Zaburzenia smaku	-	Niezbyt często	Często
	Parestezja	-	Niezbyt często	Często
	Omdlenie	-	Niezbyt często	Niezbyt często*
	Niedoczulica	-	Niezbyt często	-
	Drzenie	-	Niezbyt często	-
	Wzmoczone napięcie (hipertonie)	-	Bardzo rzadko	-
	Neuropatia obwodowa	-	Bardzo rzadko	-

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Co-Prestarium Initio (Peryndopryl + Amlodypina)	Amlodypina	Peryndopryl
	Incydent naczyniowo-mózgowy, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)	-	-	Bardzo rzadko
	Zaburzenia pozapiramidowe (zespół pozapiramidowy)	-	Nieznana	-
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	-	Często	Często
	Podwójne widzenie	-	Często	-
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny	-	Niezbyt często	Często
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	-	-	Często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	-	Często	Niezbyt często*
	Tachykardia	-	-	Niezbyt często*
	Dławica piersiowa	-	-	Bardzo rzadko
	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z czynnikami ryzyka (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	-	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy	-	Często	-
	Niedociśnienie (i objawy związane z niedociśnieniem)	-	Niezbyt często	Często
	Zapalenie naczyń krwionośnych	-	Bardzo rzadko	Niezbyt często*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel	Często	Niezbyt często	Często
	Duszność	-	Często	Często
	Skurcz oskrzeli	-	-	Niezbyt często
	Eozynofilowe zapalenie płuc	-	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	-	Często	Często
	Nudności	-	Często	Często
	Wymioty	-	Niezbyt często	Często
	Niestrawność	-	Często	Często
	Biegunka	-	Często	Często
	Zaparcie	-	Często	Często
	Zmiana rytmu wypróżnień	-	Często	-
Suchość błony śluzowej jamy ustnej	-	Niezbyt często	Niezbyt często	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Co-Prestarium Initio (Peryndopryl + Amlodypina)	Amlodypina	Peryndopryl
	Rozrost dziąseł	-	Bardzo rzadko	-
	Zapalenie trzustki	-	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	-	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby, żółtaczką	-	Bardzo rzadko	-
	Zapalenie wątroby cytolityczne lub cholestatyczne (patrz punkt 4.4)	-	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, osutka	-	Niezbyt często	Często
	Świąd	-	Niezbyt często	Często
	Nadmierne pocenie się	-	Niezbyt często	Niezbyt często
	Łysienie	-	Niezbyt często	-
	Plamica	-	Niezbyt często	-
	Odbarwienie skóry	-	Niezbyt często	-
	Pemfigoid	-	-	Niezbyt często *
	Obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Pokrzywka	-	Niezbyt często	Niezbyt często
	Reakcja nadwrażliwości na światło	-	Bardzo rzadko	Niezbyt często*
	Rumień wielopostaciowy	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Obrzęk Quinckego	-	Bardzo rzadko	-
	Zespół Stevensa-Johnsona	-	Bardzo rzadko	-
	Złuszczające zapalenie skóry	-	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	-	Niezbyt często	-
	Obrzęk stawów (obrzęk okolicy kostek)	-	Często	-
	Kurcze mięśni	-	Często	Często
	Ból stawów, ból mięśni	-	Niezbyt często	Niezbyt często*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, częstomocz	-	Niezbyt często	-

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Co-Prestarium Initio (Peryndopryl + Amlodypina)	Amlodypina	Peryndopryl
	Niewydolność nerek	-	-	Niezbyt często
	Ostra niewydolność nerek	-	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	-	Niezbyt często	Niezbyt często
	Ginekomastia	-	Niezbyt często	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk obwodowy	Często	-	Niezbyt często*
	Obrzęk	-	Bardzo często	-
	Zmęczenie	Niezbyt często	Często	-
	Astenia	-	Często	Często
	Ból w klatce piersiowej	-	Niezbyt często	Niezbyt często*
	Złe samopoczucie	-	Niezbyt często	Niezbyt często*
	Ból	-	Niezbyt często	-
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała	-	Niezbyt często	-
	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	-	-	Niezbyt często*
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	-	-	Niezbyt często *
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	-	-	Rzadko
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	-	Bardzo rzadko	Rzadko
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie wartości hematokrytu	-	-	Bardzo rzadko
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	-	-	Niezbyt często*

* Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach.

Dodatkowe informacje dotyczące preparatu złożonego zawierającego peryndopryl i amlodypinę

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu, trwającym 8 tygodni wykazano, że obrzęk obwodowy, rozpoznane działanie niepożądane amlodypiny, był obserwowany z mniejszą częstością występowania u pacjentów otrzymujących preparat złożony zawierający 3,5 mg peryndoprylu i 2,5 mg amlodypiny niż u pacjentów, który otrzymywali 5 mg amlodypiny w monoterapii (odpowiednio u 1,6% wobec 4,9%).

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 181C
02-222 Warszawa
Tel: + 48 22 49 21 301
Fax: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczenia dotyczącego przedawkowania produktu Co-Prestarium Initio.

Doświadczenia z umyślnym przedawkowaniem amlodypiny u ludzi są ograniczone.

Objawy: dostępne dane wskazują, że duże przedawkowanie może prowadzić do znacznego rozszerzenia naczyń obwodowych oraz możliwej odruchowej tachykardii. Donoszono o znacznym i prawdopodobnie długotrwałym niedociśnieniu, prowadzącym do wstrząsu, w tym wstrząsu zakończonym zgonem.

Leczenie: klinicznie znamienne niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu.

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.

W niektórych przypadkach warto rozważyć płukanie żołądka. U zdrowych ochotników zastosowanie węgla aktywnego do 2 godzin po podaniu 10 mg amlodypiny zmniejszyło szybkość absorpcji amlodypiny.

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

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, kołatanie serca, bradykardia, zawroty głowy, lęk i kaszel.

Zalecanym postępowaniem w przypadku przedawkowania peryndoprylu jest podanie soli fizjologicznej we wlewie dożylnym. Jeśli wystąpi niedociśnienie, pacjenta należy ułożyć w pozycji przeciwwstrząsowej. Można również rozważyć podanie angiotensyny II we wlewie i (lub) dożylnie podanie katecholamin, jeżeli są dostępne.

Peryndopryl może być usuwany z krążenia za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4). Zastosowanie rozrusznika serca jest wskazane w przypadku wystąpienia odpornej na leczenie bradykardii. Należy monitorować parametry życiowe, stężenie elektrolitów oraz kreatyniny w surowicy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Co-Prestarium Initio zawiera dwie substancje czynne o działaniu przeciwnadciśnieniowym, o uzupełniających się mechanizmach działania, pozwalające kontrolować ciśnienie krwi u pacjentów z samoistnym nadciśnieniem tętniczym: amlodypinę należącą do grupy antagonistów wapnia i peryndopryl należący do grupy inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę. Skojarzenie tych substancji wykazuje addytywne działanie przeciwnadciśnieniowe.

Działanie farmakodynamiczne

Peryndopryl

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę I do angiotensyny II (inhibitor ACE). Enzym konwertujący, kinaza, jest egzopeptydazą, która przekształca angiotensynę I w kurczącą naczynia angiotensynę II; dodatkowo powoduje rozpad 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 ujemnego sprzężenia zwrotnego na uwalnianie reniny) oraz zmniejszenia wydzielania aldosteronu. Ponieważ ACE unieczynnia bradykininę, zahamowanie ACE powoduje zwiększoną aktywność krążących i miejscowych układów kalikreina-kinina (a więc także zostaje aktywowany układ prostaglandyn). Jest prawdopodobne, że ten mechanizm przyczynia się do działania obniżającego ciśnienie tętnicze inhibitorów ACE i odpowiada za część działań niepożądanych (np. kaszel).

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

Amlodypina

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapnia, należącym do grupy dihydropirydyny (lek blokujący wolne kanały wapniowe lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek mięśni gładkich naczyń.

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

Dokładny mechanizm, w którym amlodypina łagodzi 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.
- mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie polega także na rozszerzaniu głównych tętnic wieńcowych i tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarze zdrowym jak i niedokrwionym. Takie rozszerzenie naczyń zwiększa zaopatrzenie w tlen u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (dławica Prinzmetalą).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Peryndopryl/ Amlodypina

W trwającym 8 tygodni wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu równoległych grup w schemacie czynnikowym, przeprowadzonym u 1 581 pacjentów z nadciśnieniem łagodnym do umiarkowanego, preparat zawierający 3,5 mg peryndoprylu i 2,5 mg amlodypiny klinicznie i statystycznie znacząco zmniejszył średnie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego o 22,0/13,6 mmHg, w porównaniu z placebo (14,2/9,3 mmHg), z peryndoprylem w dawce 3,5 mg (16,3/9,7 mmHg) i amlodypiną w dawce 2,5 mg (16,0/10,3 mmHg) ($p < 0,001$ dla wszystkich porównań).

W trwającym 6 miesięcy wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu z aktywną kontrolą, 1 774 pacjentów z nadciśnieniem łagodnym do umiarkowanego otrzymywało albo preparat zawierający 3,5 mg peryndoprylu i 2,5 mg amlodypiny, z dostosowaniem dawki do 7 mg/5 mg, później do 14 mg/10 mg, a następnie do 14 mg/10 mg w skojarzeniu z indapamidem w dawce 1,5 mg, albo było leczonych schematem walsartan/amlodypina (80 mg walsartanu,

z dostosowaniem dawki do 160 mg, następnie walsartan/amlodypina 160 mg/5 mg, a następnie walsartan/amlodypina 160 mg/10 mg).

Po 3 miesiącach schemat oparty na produkcie Co-Prestarium Initio wykazał klinicznie i statystycznie znaczące średnie zmniejszenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego (25,9/16,9 mmHg) w porównaniu ze schematem walsartan/amlodypina (23,6/15,5 mmHg) ($p < 0,001$ dla wszystkich porównań).

Ciśnienie tętnicze było kontrolowane u 56,4% pacjentów leczonych schematem opartym na produkcie Co-Prestarium Initio wobec 49,0% leczonych schematem walsartan/amlodypina ($p = 0,002$), odsetki osób odpowiadających na leczenie wyniosły odpowiednio 87,4% wobec 81,6% ($p < 0,001$).

Przewaga schematu opartego na produkcie Co-Prestarium Initio nad schematem walsartan/amlodypina w odniesieniu do obniżenia ciśnienia tętniczego oraz odsetka osób odpowiadających na leczenie były widoczne od 1 miesiąca i utrzymywały się do 6 miesięcy.

Wyniki te zostały potwierdzone 24-godzinnym automatycznym pomiarem ciśnienia tętniczego (ang. *automated blood pressure monitoring*, ABPM) przeprowadzonym w podgrupie 1 029 pacjentów. Po 3 i 6 miesiącach obniżenie średniego dla całej doby ciśnienia skurczowego i rozkurczowego było większe dla schematu opartego na produkcie Co-Prestarium Initio (odpowiednio 15,5/9,4 mmHg i 17/10,4 mmHg) w porównaniu ze schematem walsartan/amlodypina (odpowiednio 12,7/8,0 mmHg i 14,7/9,2 mmHg) ($p \leq 0,001$).

W 8-miesięcznej otwartej obserwacji uzupełniającej prowadzonej u 1 554 pacjentów profil bezpieczeństwa produktu Co-Prestarium Initio był zgodny z profilami bezpieczeństwa peryndoprylu i amlodypiny.

W trwającym 9 miesięcy wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu z aktywną kontrolą, 3 270 pacjentów z nadciśnieniem łagodnym do ciężkiego otrzymywało albo preparat zawierający 3,5 mg peryndoprylu i 2,5 mg amlodypiny, z dostosowaniem dawki do 7 mg/5 mg, następnie 14 mg/5 mg, a następnie 14 mg/10 mg, albo było leczonych schematem irbesartan/hydrochlorotiazyd (irbesartan w dawce 150 mg, a następnie irbesartan/hydrochlorotiazyd 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg i 300 mg/25 mg).

Odsetek pacjentów z kontrolowanym ciśnieniem tętniczym statystycznie znacząco zwiększał się wraz z każdym zwiększeniem dawki peryndoprylu i amlodypiny w każdym okresie oceny ($p < 0,001$ do 3 miesiąca i $p \leq 0,003$ do 6 miesiąca).

Po 6 miesiącach leczenia średnie obniżenie ciśnienia tętniczego było podobne w grupie peryndoprylu i amlodypiny (22,0/10,1 mmHg) oraz w grupie irbesartanu i hydrochlorotiazylu (22,5/9,6 mmHg), zarówno dla ciśnienia skurczowego ($p = 0,116$) jak i rozkurczowego ($p = 0,050$).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych były: zawroty głowy, kaszel i obrzęk (patrz punkt 4.8).

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych były zgodne z działaniami spodziewanymi na podstawie profilu bezpieczeństwa dla składników produktu: peryndoprylu i amlodypiny.

Dane badań klinicznych dotyczące podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

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

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają 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*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Szybkość i stopień absorpcji peryndoprylu i amlodypiny z produktu Co-Prestarium Initio nie różnią się w istotny sposób, odpowiednio od szybkości i stopnia absorpcji peryndoprylu i amlodypiny z oddzielnych postaci farmaceutycznych.

Peryndopryl

Wchłanianie

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 pięć metabolitów, wszystkie są nieczynne. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu jest osiągnięte 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.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji niezwiązanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg. Stopień związania z białkami osocza wynosi 20%, głównie z enzymem konwertującym angiotensynę, lecz jest zależny od stężenia.

Eliminacja

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.

Amlodypina

Wchłanianie, dystrybucja, wiązanie z białkami osocza

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. W badaniach *in vitro* wykazano, że prawie 97,5% krążącej amlodypiny jest związane z białkami osocza.

Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Metabolizm, eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza wynosi około 35-50 godzin i jest stały w przypadku dawkowania raz na dobę. Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów, 10% macierzystego leku i 60% metabolitów jest wydalane w moczu.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież (w wieku poniżej 18 lat)

Nie ma dostępnych danych farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku

Czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego amlodypiny w osoczu jest podobny u osób w podeszłym wieku, jak i u osób młodszych. Klirens amlodypiny wykazuje tendencję do zmniejszania się, co powoduje zwiększenie wartości AUC i okresu półtrwania w fazie eliminacji u osób w podeszłym wieku.

U pacjentów w podeszłym wieku rozpoczynanie leczenia i zwiększanie dawki należy przeprowadzać z ostrożnością, zależnie od czynności nerek.

Wydalenie peryndoprylatu jest wolniejsze u pacjentów w podeszłym wieku. Przed zwiększeniem dawki należy monitorować czynność nerek. Zatem obserwacja lekarska powinna polegać na monitorowaniu stężenia kreatyniny i potasu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny od 30 do 60 ml/min) zalecana początkowa dawka produktu Co-Prestarium Initio wynosi 3,5 mg + 2,5 mg co drugą dobę (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek nie wpływa znacząco na właściwości farmakokinetyczne amlodypiny. Amlodypina nie ulega usunięciu z ustroju za pomocą dializy.

Eliminacja peryndoprylu jest zmniejszona u pacjentów z niewydolnością serca lub nerek.

Zatem obserwacja lekarska powinna polegać na monitorowaniu stężenia kreatyniny i potasu (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z chorobą wątroby należy zachować ostrożność (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dostępne są bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z niewydolnością wątroby mają zmniejszony klirens amlodypiny, czego wynikiem jest dłuższy okres półtrwania oraz zwiększenie wartości AUC o około 40-60%.

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 dawki nie jest konieczna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Peryndopryl/ Amlodypina

Przedkliniczne badanie dotyczące bezpieczeństwa wykazało, że preparat złożony zawierający peryndopryl i amlodypinę był dobrze tolerowany u szczurów. Wyniki uzyskane w trwającym 13 tygodni badaniu toksyczności po podaniu doustnym u szczurów były zgodne z wynikami uzyskanymi dla peryndoprylu i amlodypiny, gdy te substancje czynne podawano oddzielnie. Nie było nowego toksycznego działania lub nasilonej toksyczności, które były związane z każdym składnikiem.

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 ani teratogennego. Jednakże 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. Płodność nie została zaburzona ani u samców ani u samic szczurów.

Amlodypina

Toksyczny wpływ na rozród

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach około 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg mc.

Zaburzenie płodności

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg mc./dobę (w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała, ośmiokrotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg) na płodność u szczurów (u samców przez 64 dni i u samic przez 14 dni przed parzeniem). W innym badaniu na szczurach, w którym samcom szczurów podawano amlodypiny bezylan w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi, w przeliczeniu na mg/kg mc., przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak również zmniejszenie gęstości nasienia i liczby dojrzałych spermatyd oraz komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutagenność

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

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

*Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg.

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.

Pojemnik do tabletek zawierający 10 tabletek

Po pierwszym otwarciu: 10 dni.

Pojemnik do tabletek zawierający 28 lub 30 tabletek

Po pierwszym otwarciu: 30 dni.

Pojemnik do tabletek zawierający 50 tabletek

Po pierwszym otwarciu: 50 dni.

Pojemnik do tabletek zawierający 100 tabletek

Po pierwszym otwarciu: 90 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10, 28, 30, 50 lub 100 tabletek w pojemniku do tabletek z PP z korkiem z LDPE zawierającym środek pochłaniający wilgoć, z nakładką redukcyjną z LDPE.

Pudełko zawierające 1 pojemnik do tabletek po 10 sztuk.

Pudełko zawierające 1 pojemnik do tabletek po 28 sztuk.

Pudełko zawierające 3 pojemniki do tabletek po 28 sztuk.

Pudełko zawierające 1 pojemnik do tabletek po 30 sztuk.

Pudełko zawierające 2 pojemniki do tabletek po 30 sztuk.

Pudełko zawierające 3 pojemniki do tabletek po 30 sztuk.

Pudełko zawierające 2 pojemniki do tabletek po 50 sztuk.

Pudełko zawierające 1 pojemnik do tabletek po 100 sztuk.

Pudełko zawierające 5 pojemników do tabletek po 100 sztuk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Co-Prestarium Initio, 3,5 mg + 2,5 mg: Pozwolenie nr 22472

Co-Prestarium Initio, 7 mg + 5 mg: Pozwolenie nr 22473

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 maja 2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20/11/2017