

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tertens-AM, 1,5 mg + 5 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu
Tertens-AM, 1,5 mg + 10 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu



2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 1,5 mg indapamidu oraz 6,935 mg amlodypiny bezyłanu (co odpowiada 5 mg amlodypiny).
Jedna tabletki zawiera 1,5 mg indapamidu oraz 13,87 mg amlodypiny bezyłanu (co odpowiada 10 mg amlodypiny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 104,5 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu.
Biała, okrągła, powlekana, dwuwarstwowa tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu o średnicy 9 mm, z wytłoczonym znakiem  po jednej stronie.
Różowa, okrągła, powlekana, dwuwarstwowa tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu o średnicy 9 mm, z wytłoczonym znakiem  po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Tertens-AM jest wskazany w leczeniu substytucyjnym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jedna tabletki na dobę, przyjmowana w pojedynczej dawce, najlepiej rano; tabletkę należy połączyć w całości, bez rozgryzania, popijając wodą.

Stosowanie produktu złożonego nie jest odpowiednie do rozpoczęcia leczenia.

Jeżeli konieczna jest zmiana dawkowania, należy oddzielnie określić dawkę poszczególnych substancji czynnych.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Tertens-AM u dzieci oraz młodzieży. Brak dostępnych danych.

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

W przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) leczenie jest przeciwwskazane.

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkty 4.4 i 5.2)

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być leczeni produktem Tertens-AM w zależności od czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4)

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby leczenie jest przeciwwskazane.

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, zalecenia dotyczące dawkowania amlodypiny nie zostały ustalone, z tego powodu należy ostrożnie określić dawkę oraz rozpocząć leczenie od najmniejszej dawki z zakresu dawkowania (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, inne sulfonamidy, pochodne dihydropirydyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min);
- encefalopatia wątrobowa lub ciężkie zaburzenie czynności wątroby;
- hipokaliemia;
- laktacja;
- ciężkie niedociśnienie tętnicze;
- wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny;
- zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia);
- hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia

Encefalopatia wątrobowa

Jeśli czynność wątroby jest zaburzona, tiazydopodobne leki moczopędne mogą powodować encefalopatię wątrobową, zwłaszcza w przypadku występowania zaburzeń elektrolitowych. Jeśli pojawią się objawy encefalopatii, ze względu na zawartość indapamidu, należy natychmiast przerwać podawanie produktu Tertens-AM.

Nadwrażliwość na światło

Po zastosowaniu tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych (patrz punkt 4.8) odnotowano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło. Jeśli podczas leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwać terapię. Jeśli ponowne podanie leku moczopędnego jest uznane za konieczne, zaleca się ochronę powierzchni narażonych na działanie słońca lub sztucznych promieni UVA.

Środki ostrożności

Przełom nadciśnieniowy

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Równowaga wodno-elektrolitowa

- Stężenie sodu w osoczu:

Należy oznaczyć stężenie sodu przed rozpoczęciem leczenia, a następnie oznaczać je w regularnych odstępach czasu. Zmniejszenie stężenia sodu może być początkowo bezobjawowe, dlatego konieczne

jest regularne oznaczanie stężenia sodu w osoczu. Oznaczenie stężenia sodu należy wykonywać częściej u pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z marskością wątroby (patrz punkty 4.8 i 4.9). Podawanie jakiegokolwiek leku moczopędnego może powodować hiponatremię, czasami z bardzo poważnymi następstwami. Hiponatremia i hipowolemia mogą być odpowiedzialne za odwodnienie i niedociśnienie ortostatyczne. Jednoczesna utrata jonów chlorkowych może prowadzić do wtórnej kompensacyjnej zasadowicy metabolicznej: częstość występowania oraz nasilenie tego działania są niewielkie.

- Stężenie potasu w osoczu:

Utrata potasu z hipokaliemią stanowi poważne ryzyko związane z tiazydowymi oraz tiazydopodobnymi lekami moczopędnymi. Należy zapobiegać ryzyku wystąpienia hipokaliemii (<3,4 mmol/l) u pacjentów z grup dużego ryzyka, takich jak: pacjenci w podeszłym wieku, niedożywieni i (lub) leczeni wieloma lekami, pacjenci z marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem, pacjenci z chorobą naczyń wieńcowych i pacjenci z niewydolnością serca. W takich przypadkach hipokaliemia zwiększa toksyczność glikozydów nasercowych oraz ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca.

Pacjenci, u których występuje wydłużony odstęp QT w zapisie EKG, bez względu na pochodzenie jatrogenne czy też wrodzone, znajdują się również w grupie ryzyka.

Hipokaliemia, podobnie jak bradykardia, może predysponować do wystąpienia poważnych zaburzeń rytmu serca, szczególnie *torsade de pointes*, które mogą być zakończone zgonem.

We wszystkich tych przypadkach konieczne jest częstsze oznaczanie stężenia potasu w osoczu.

Pierwsze oznaczenie stężenia potasu w osoczu należy wykonać w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu leczenia. W razie wykrycia hipokaliemii należy wyrównać niedobór potasu.

- Stężenie wapnia w osoczu:

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując nieznaczne i przemijające zwiększenie stężenia wapnia w osoczu. Hiperkalcemia może być związana z nierozpoznaną nadczynnością przytarczyc.

Leczenie należy przerwać przed badaniem czynności przytarczyc.

Stężenie glukozy we krwi

Ze względu na zawartość indapamidu, u pacjentów z cukrzycą istotne jest kontrolowanie stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza w przypadku hipokaliemii.

Niewydolność serca

Pacjentów z niewydolnością serca należy leczyć z zachowaniem środków ostrożności.

W długookresowym badaniu kontrolowanym placebo, w którym stosowano amlodypinę u pacjentów z ciężką niewydolnością serca (III i IV klasa wg NYHA), zanotowano większą częstość wystąpienia obrzęku płuc u pacjentów stosujących amlodypinę w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo. Leki z grupy antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy ostrożnie stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Czynność nerek

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne są w pełni skuteczne u pacjentów z prawidłową lub tylko w niewielkim stopniu zaburzoną czynnością nerek (stężenie kreatyniny w osoczu poniżej 25 mg/l, tj. 220 μmol/l u osób dorosłych). U osób w podeszłym wieku stężenie kreatyniny w osoczu należy zweryfikować uwzględniając wiek, masę ciała oraz płeć.

Hipowolemia, wtórna do utraty wody i sodu, indukowana przez leki moczopędne, na początku leczenia powoduje zmniejszenie przesączania kłębuszkowego. Może to powodować zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w osoczu. Ta przemijająca czynnościowa niewydolność nerek nie powoduje żadnych następstw u osób z prawidłową czynnością nerek, natomiast może nasilić już istniejącą niewydolność nerek.

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

Wpływ preparatu złożonego Tertens-AM na zaburzenie czynności nerek nie był badany. W zaburzeniu czynności nerek dawki produktu Tertens-AM powinny być takie, jak w przypadku podawania oddzielnie poszczególnych składników.

Kwas moczowy

Ze względu na zawartość indapamidu, u pacjentów ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego we krwi istnieje zwiększone ryzyko napadów dny moczanowej.

Zaburzenie czynności wątroby

Okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony a wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby; nie opracowano dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny.

Dlatego stosowanie amlodypiny należy rozpoczynać od najmniejszej dawki z zakresu dawkowania i zachować ostrożność zarówno na początku leczenia jak i podczas zwiększania dawki.

Działanie preparatu złożonego Tertens-AM nie było badane w zaburzeniu czynności wątroby. Biorąc pod uwagę wpływ indapamidu i amlodypiny, produkt Tertens-AM jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz należy zachować ostrożność u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być leczeni produktem Tertens-AM w zależności od czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Substancje pomocnicze

Tertens-AM nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą, dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Zawartość sodu

Tertens-AM zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Związane z indapamidem

Skojarzenia leków niezalecane:

Lit

Następuje zwiększenie stężenia litu w osoczu z objawami przedawkowania, tak jak w przypadku diety ubogosodowej (zmniejszone wydalanie litu z moczem). Jednakże jeśli konieczne jest zastosowanie leków moczopędnych, należy uważnie monitorować stężenie litu w osoczu i jeśli jest to konieczne, odpowiednio dostosować dawkę.

Skojarzenia leków wymagające zachowania ostrożności:

Leki indukujące torsade de pointes:

- grupa Ia leków przeciwartmicyjnych (chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid);
- grupa III leków przeciwartmicyjnych (amiodaron, sotalol, dofetylid, ibutyliid);
- niektóre leki przeciwpsychotyczne:

pochodne fenotiazyny (chloropromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna);

pochodne benzamidu (amisulpiryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd);

pochodne butylofenonu (droperydol, haloperydol);

inne: beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna *iv.*, halofantryna, mizolastyna, pentamidyna, sparfloksacyna, moksyflokscyna, winkamina *iv.*

Zwiększenie ryzyka arytmii komorowych, szczególnie *torsade de pointes* (hipokaliemia jest czynnikiem ryzyka).

Jeżeli jednoczesne zastosowanie tych leków jest konieczne, należy obserwować, czy u pacjenta nie rozwija się hipokaliemia i w razie konieczności korygować stężenie potasu. Należy kontrolować stężenie elektrolitów w osoczu oraz wykonywać badanie EKG.

Jeśli występuje hipokaliemia, należy stosować substancje nie powodujące ryzyka torsade de pointes.

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (stosowane ogólnie), w tym selektywne inhibitory COX-2, duże dawki kwasu acetylosalicylowego (≥ 3 g/dobę)

Możliwość osłabienia przeciwnadciśnieniowego działania indapamidu.

Istnieje ryzyko ostrej niewydolności nerek u pacjentów odwodnionych (zmniejszone przesączanie kłębuszkowe). Od początku leczenia należy kontrolować czynność nerek oraz dbać o nawodnienie pacjenta.

Inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE)

Ryzyko nagłego niedociśnienia tętniczego i (lub) ostrej niewydolności nerek, jeśli leczenie inhibitorami ACE rozpoczynane jest w sytuacji utrzymującego się niedoboru sodu (szczególnie u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej).

U pacjentów z *nadciśnieniem tętniczym* ze względu na fakt, że uprzednie leczenie moczopędne może spowodować niedobór sodu, należy:

- odstawić lek moczopędny na 3 dni przed rozpoczęciem stosowania inhibitora ACE, a następnie, jeżeli to konieczne, powrócić do leczenia lekiem moczopędnym nieoszczędzającym potasu
- lub rozpocząć leczenie inhibitorem ACE w małych dawkach i stopniowo je zwiększać.

U pacjentów z *zastoinową niewydolnością serca* należy rozpocząć leczenie od bardzo małych dawek inhibitora ACE, jeżeli to możliwe po zmniejszeniu dawki leku moczopędnego nieoszczędzającego potasu.

We wszystkich przypadkach należy monitorować czynność nerek (stężenie kreatyniny w osoczu) przez pierwsze tygodnie leczenia inhibitorem ACE.

Inne leki powodujące hipokaliemię: amfoterycyna B (*iv.*), gliko- i mineralokortykosteroidy (stosowane ogólnie), tetrakozaktyd, leki przeczyszczające o działaniu pobudzającym perystaltykę

Zwiększenie ryzyka hipokaliemii (działanie addytywne).

Należy monitorować oraz korygować stężenie potasu w osoczu, zwłaszcza podczas jednoczesnego leczenia glikozydami naparstnicy. Należy stosować leki przeczyszczające nie pobudzające perystaltyki.

Glikozydy naparstnicy

Hipokaliemia jest czynnikiem usposabiającym do wystąpienia objawów toksyczności glikozydów naparstnicy.

Konieczne jest kontrolowanie stężenia potasu w osoczu, wykonanie badania EKG, a w razie konieczności zmodyfikowanie leczenia.

Baklofen

Nasila przeciwnadciśnieniowe działanie indapamidu.

Należy nawodnić pacjenta oraz na początku leczenia kontrolować czynność nerek.

Allopurynol

Jednoczesne leczenie indapamidem może zwiększyć częstość reakcji nadwrażliwości na allopurynol.

Skjarzenia leków wymagające rozważenia:

Leki moczopędne oszczędzające potas (amiloryd, spironolakton, triamteren)

Racjonalne skjarzenie tych leków, korzystne dla niektórych pacjentów, nie eliminuje ryzyka hipokaliemii lub hiperkaliemii (zwłaszcza w przypadku osób z niewydolnością nerek lub chorych na cukrzycę). Należy kontrolować stężenie potasu w osoczu i EKG, a jeśli jest to konieczne, należy ponownie rozważyć sposób leczenia.

Metformina

Zwiększenie ryzyka wystąpienia indukowanej przez metforminę kwasicy mleczanowej, z powodu możliwości rozwoju czynnościowej niewydolności nerek związanej ze stosowaniem leków moczopędnych, zwłaszcza diuretyków pętlowych. Nie należy stosować metforminy, jeśli stężenie kreatyniny w osoczu jest większe niż 15 mg/l (135 $\mu\text{mol/l}$) u mężczyzn oraz 12 mg/l (110 $\mu\text{mol/l}$) u kobiet.

Środki cieniujące zawierające jod

W przypadku odwodnienia spowodowanego lekami moczopędnymi istnieje zwiększone ryzyko rozwoju ostrej niewydolności nerek, zwłaszcza, jeśli zastosowano duże dawki jodowego środka cieniującego. Przed zastosowaniem jodowego środka cieniującego należy odpowiednio nawodnić pacjenta.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki

Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe oraz ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej (działanie addytywne).

Wapń (sole wapnia)

Ryzyko hiperkalcemii w wyniku zmniejszonego wydalania wapnia z moczem.

Cyklosporyna, takrolimus

Ryzyko zwiększenia stężenia kreatyniny w osoczu, bez zmiany stężenia cyklosporyny, nawet jeśli nie występuje utrata wody i (lub) sodu.

Kortykosteroidy, tetrakozaktyd (stosowane ogólnie)

Zmniejszone działanie przeciwnadciśnieniowe (zatrzymanie wody i (lub) sodu w wyniku działania kortykosteroidów).

Związane z amlodypiną

Dantrolen (wlew): u zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową powiązaną z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej.

Przyjmowanie amlodypiny z grejpfrutami lub z sokiem grejpfrutowym nie jest zalecane ze względu na możliwość zwiększenia biodostępności, co u niektórych pacjentów może nasilać obniżenie ciśnienia tętniczego.

Inhibitory CYP3A4: jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie wpływu amlodypiny na organizm. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Może być konieczna kontrola kliniczna oraz dostosowanie dawki.

U pacjentów przyjmujących klarytromycynę i amlodypinę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego. Podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny i klarytromycyny zaleca się ścisłą obserwację pacjentów.

Induktory CYP3A4: Jednoczesne stosowanie znanych induktorów CYP3A4 może powodować zmiany stężenia amlodypiny w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas jednoczesnego stosowania, jak i po jego zakończeniu - szczególnie w przypadku silnych induktorów CYP3A4 [np. ryfampicyna, ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)] - należy kontrolować ciśnienie tętnicze i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Działanie amlodypiny polegające na obniżaniu ciśnienia tętniczego sumuje się z działaniem obniżającym ciśnienie krwi innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

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

Takrolimus: podczas jednoczesnego stosowania z amlodypiną istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi. Aby uniknąć toksycznego działania takrolimusu, podczas stosowania amlodypiny u pacjenta leczonego takrolimusem należy monitorować stężenie takrolimusu we krwi oraz dostosować jego dawkę, jeśli jest to konieczne.

Inhibitory kinazy mTOR: inhibitory mTOR, takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus, są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów mTOR, amlodypina może zwiększyć ekspozycję na inhibitory mTOR.

Cyklosporyna: nie przeprowadzono badań interakcji dotyczących cyklosporyny i amlodypiny u zdrowych ochotników lub 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 w razie konieczności należy zmniejszyć dawkę cyklosporyny.

Symwastatyna: wielokrotne, jednoczesne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg i symwastatyny w dawce 80 mg powodowało zwiększenie o 77% narażenia na symwastatynę, w porównaniu do podawania symwastatyny w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę należy ograniczyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Nie zaleca się stosowania produktu Tertens-AM podczas ciąży.

Tertens-AM jest przeciwwskazany podczas laktacji.

Ciąża

Związane z indapamidem

Nie ma danych lub istnieją ograniczone dane (dotyczące mniej niż 300 ciąż) odnośnie stosowania indapamidu u kobiet w ciąży. Przedłużone narażenie na lek tiazydowy podczas trzeciego trymestru ciąży może zmniejszyć objętość osocza u matki, jak również przepływ maciczno-łożyskowy krwi, co może powodować niedokrwienie łożyska i płodu oraz opóźnienie wzrostu. Ponadto donoszono o rzadkich przypadkach hipoglikemii i małopłytkowości u noworodków, które były narażone w okresie okołoporodowym.

Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni lub pośredni szkodliwy wpływ w odniesieniu do toksycznego wpływu na rozród (patrz punkt 5.3).

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).

Karmienie piersią

Związane z indapamidem

Istnieją niewystarczające informacje dotyczące przenikania indapamidu lub metabolitów do mleka kobiecego. Może wystąpić nadwrażliwość na pochodne sulfonamidowe i hipokaliemia. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt.

Indapamid jest podobny do tiazydowych leków moczopędnych, których stosowanie podczas karmienia piersią było powiązane ze zmniejszeniem a nawet zahamowaniem wydzielania mleka.

Związane z amlodypiną

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, z wartością maksymalną wynoszącą 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznan.

Płodność

Związane z indapamidem

Badania toksycznego działania na rozrodczość nie wykazały wpływu na płodność samic i samców szczurów (patrz punkt 5.3). Nie należy spodziewać się wpływu na płodność u ludzi.

Związane z amlodypiną

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia donoszono o przemijających zmianach biochemicznych w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu z udziałem szczurów zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Tertens-AM ma mały lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn:

- indapamid nie wpływa na czujność, lecz w indywidualnych przypadkach mogą wystąpić różne reakcje związane z obniżeniem ciśnienia tętniczego, zwłaszcza na początku leczenia lub gdy jest dołączony inny środek przeciwnadciśnieniowy.

W rezultacie zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn może być zaburzona.

- amlodypina wywiera mały lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zdolność reagowania może ulec osłabieniu, jeśli pacjenci przyjmujący amlodypinę odczuwają zawroty głowy, bóle głowy, zmęczenie lub nudności. Zaleca się ostrożność, zwłaszcza na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane podczas oddzielnego stosowania indapamidu i amlodypiny to: hipokaliemia, senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, zaburzenie widzenia, podwójne widzenie, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), duszność, ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień, biegunka, zaparcie, wysypka plamkowo-grudkowa, obrzęk okolicy kostek, kurcze mięśni, obrzęk, zmęczenie i astenia.

Wykaz działań niepożądanych przedstawiony w tabeli

Podczas leczenia indapamidem i amlodypiną obserwowano następujące działania niepożądane, uszeregowane według następującej częstości występowania:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	Działania niepożądane	Częstość występowania
--	------------------------------	------------------------------

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA		Indapamid	Amlodypina
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa	-	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Małopłytkowość	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Agranulocytoza	Bardzo rzadko	-
	Niedokrwistość aplastyczna	Bardzo rzadko	-
	Niedokrwistość hemolityczna	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia	Często Podczas badań klinicznych hipokaliemię (stężenie potasu w osoczu <3,4 mmol/l) obserwowano u 10% pacjentów i <3,2 mmol/l u 4% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,23 mmol/l (patrz punkt 4.4).	-
	Hiperglikemia	-	Bardzo rzadko
	Hiperkalcemia	Bardzo rzadko	-
	Hiponatremia z hipowolemią*	Nieznana	-
Zaburzenia psychiczne	Bezsenność	-	Niezbyt często
	Zmieniony nastrój (w tym lęk)	-	Niezbyt często
	Depresja	-	Niezbyt często
	Stan splątania	-	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Senność	-	Często (zwłaszcza na początku leczenia)
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	-	Często (zwłaszcza na początku leczenia)
	Ból głowy	Rzadko	Często (zwłaszcza na początku leczenia)
	Drżenie	-	Niezbyt często
	Zaburzenie smaku	-	Niezbyt często
	Omdlenie	Nieznana	Niezbyt często

	Niedoczulica	-	Niezbyt często
	Parestezja	Rzadko	Niezbyt często
	Wzmożone napięcie	-	Bardzo rzadko
	Neuropatia obwodowa	-	Bardzo rzadko
	Zaburzenie pozapiramidowe (zespół pozapiramidowy)	-	Nieznana
	Możliwość wystąpienia encefalopatii wątrobowej w przypadku niewydolności wątroby	Nieznana (patrz punkty 4.3 i 4.4)	
Zaburzenia oka	Zaburzenie widzenia	Nieznana	Często
	Podwójne widzenie	-	Często
	Krótkowzroczność	Nieznana	-
	Zamazane widzenie	Nieznana	-
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny	-	Niezbyt często
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Rzadko	-
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	-	Często
	Zawał mięśnia sercowego	-	Bardzo rzadko
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	<i>Torsade de pointes</i> (potencjalnie zakończone zgonem)	Nieznana (patrz punkty 4.4 i 4.5)	-
Zaburzenia naczyniowe	Zaczerwienienie twarzy	-	Często
	Niedociśnienie tętnicze	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Zapalenie naczyń krwionośnych	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	-	Często
	Kaszel	-	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	-	Często
	Nudności	Rzadko	Często
	Wymioty	Niezbyt często	Niezbyt często
	Niestrawność	-	Często
	Zmiana rytmu wypróżnień	-	Często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Rzadko	Niezbyt często
	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	-	Bardzo rzadko
	Rozrost dziąseł	-	Bardzo rzadko
	Biegunka	-	Często
	Zaparcie	Rzadko	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby	Nieznana	Bardzo rzadko
	Żółtaczką	-	Bardzo rzadko
	Nieprawidłowa czynność wątroby	Bardzo rzadko	-
	Wysypka plamkowo-grudkowa	Często	-
	Plamica	Niezbyt często	Niezbyt często

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	-	Niezbyt często
	Odbarwienie skóry	-	Niezbyt często
	Nadmierne pocenie się	-	Niezbyt często
	Świąd	-	Niezbyt często
	Wysypka	-	Niezbyt często
	Osutka	-	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Pokrzywka	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella)	Bardzo rzadko	Nieznana
	Zespół Stevensa-Johnsona	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Rumień wielopostaciowy	-	Bardzo rzadko
	Zapalenie skóry złuszczące	-	Bardzo rzadko
	Obrzęk Quinckego	-	Bardzo rzadko
	Nadwrażliwość na światło	Zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Obrzęk okolicy kostek	-
Ból stawów		-	Niezbyt często
Ból mięśni		-	Niezbyt często
Kurcze mięśni		-	Często
Ból pleców		-	Niezbyt często
Możliwe nasilenie istniejącego wcześniej tocznia rumieniowatego układowego		Nieznana	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia oddawania moczu	-	Niezbyt często
	Oddawanie moczu w nocy	-	Niezbyt często
	Częstomocz	-	Niezbyt często
	Niewydolność nerek	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenie erekcji	-	Niezbyt często
	Ginekomastia	-	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęk	-	Bardzo często
	Zmęczenie	Rzadko	Często
	Ból w klatce piersiowej	-	Niezbyt często
	Astenia	-	Często
	Ból	-	Niezbyt często
	Złe samopoczucie	-	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie masy ciała	-	Niezbyt często
	Zmniejszenie masy ciała	-	Niezbyt często
	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	Nieznana (patrz punkty 4.4 i 4.5)	-
	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi	Nieznana Zastosowanie tych leków moczopędnych musi być bardzo ostrożnie rozważone u pacjentów z dną moczanową lub cukrzycą	-

	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	Nieznana Zastosowanie tych leków moczopędnych musi być bardzo ostrożnie rozważone u pacjentów z dną moczanową lub cukrzycą	
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Nieznana	Bardzo rzadko**

* odpowiedzialna za odwodnienie i niedociśnienie ortostatyczne. Jednoczesna utrata jonów chlorkowych może prowadzić do wtórnej kompensacyjnej zasadowicy metabolicznej: częstość występowania i stopień nasilenia są niewielkie.

** w większości przypadków jako konsekwencja cholestazy.

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
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma danych dotyczących przedawkowania produktu Tertens-AM u ludzi.

Indapamid

Objawy

Nie stwierdzono toksyczności indapamidu w dawkach do 40 mg, czyli ok. 27-krotnie większych niż dawka terapeutyczna. Objawy ostrego zatrucia indapamidem mają postać przede wszystkim zaburzeń wodno-elektrolitowych (hiponatremia, hipokaliemia). Mogą wystąpić objawy kliniczne: nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, kurcze mięśni, zawroty głowy, senność, dezorientacja, poliuria lub oliguria z możliwością zaostrzenia do anurii (w wyniku hipowolemii).

Leczenie

Na początku konieczna jest szybka eliminacja połkniętej substancji poprzez płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywowanego, następnie zapewnienie prawidłowej równowagi wodno-elektrolitowej w specjalistycznym ośrodku.

Amlodypina

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 obniżeniu ciśnienia tętniczego, prowadzącym do wstrząsu, w tym wstrząsu z wystąpieniem zgonu.

Leczenie

Klinicznie znamienne niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym częstego

monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu.

W celu przywrócenia napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia tętniczego, 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 aktywowanego 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.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści wapnia i leki moczopędne; kod ATC: C08GA02.

Mechanizm działania

Indapamid jest pochodną sulfonamidową zawierającą pierścień indolowy, o właściwościach farmakologicznych podobnych do tiazydowych leków moczopędnych, działających poprzez hamowanie wchłaniania zwrotnego sodu w części korowej nerki. Powoduje to zwiększenie wydalania sodu i chlorków i w mniejszym stopniu potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób objętość wydalanego moczu i wywołując działanie przeciwnadciśnieniowe.

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

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

Działanie farmakodynamiczne

Badania II i III fazy z zastosowaniem indapamidu w monoterapii wykazały jego działanie przeciwnadciśnieniowe trwające 24 godziny. Działanie to występowało po podaniu dawek, których działanie moczopędne było średnio nasilone.

Właściwości przeciwnadciśnieniowe indapamidu są związane z poprawą podatności tętnic i zmniejszaniem oporu naczyniowego i całkowitego oporu obwodowego.

Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca.

Leki moczopędne tiazydowe i o podobnym działaniu wykazują terapeutyczne plateau i powyżej określonej dawki zwiększa się jedynie częstość występowania działań niepożądanych. Nie należy zwiększać dawki, jeżeli leczenie jest nieskuteczne.

Podczas krótko-, średnio- i długoterminowego leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym wykazano, że indapamid:

- nie wpływa niekorzystnie na metabolizm lipidów: trójglicerydy, frakcję LDL cholesterolu oraz frakcję HDL cholesterolu;
- nie wpływa niekorzystnie na metabolizm węglowodanów, nawet u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym chorych na cukrzycę.

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jednorazowa dawka dobową amlodypiny powoduje klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej przez okres 24 godzin. Ze względu na powolny początek działania, amlodypina nie powoduje ostrego niedociśnienia tętniczego.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nie prowadzono badań produktu Tertens-AM w odniesieniu do wskaźników chorobowości i śmiertelności (badania morbidity-mortality).

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

33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku 55 lat lub starszych zostało losowo przydzielonych do grup i poddanych średnio 4,9-letniej obserwacji. Pacjenci mieli przynajmniej jeden z czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym: zawał mięśnia sercowego lub udar w wywiadzie (w okresie powyżej 6 miesięcy od włączenia do badania), lub udokumentowaną miażdżycę naczyń (51,5%), cukrzycę typu 2 (36,1%), HDL-C<35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory serca rozpoznany w badaniu EKG lub za pomocą echokardiografii (20,9%), palenie tytoniu (21,9%).

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

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących stosowania produktu Tertens-AM u dzieci.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań produktu Tertens-AM we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej w leczeniu nadciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.2 – informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Jednoczesne podanie indapamidu i amlodypiny nie zmienia ich właściwości farmakokinetycznych w porównaniu do podania tych substancji oddzielnie.

Indapamid

Indapamid w dawce 1,5 mg jest dostarczany w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu dzięki systemowi macierzy, w której substancja czynna jest utrzymywana we wnętrzu tabletki w rozproszeniu, co zapewnia powolne uwalnianie indapamidu.

Wchłanianie

Część indapamidu uwalnia się szybko i jest całkowicie wchłaniana w przewodzie pokarmowym. Pokarm nieznacznie przyspiesza wchłanianie, ale nie wpływa na ilość wchłoniętego leku. Maksymalne stężenie w surowicy po podaniu pojedynczej dawki występuje po około 12 godzinach; wielokrotne podawanie dawek zmniejsza różnice w stężeniach występujących w surowicy pomiędzy dwiema dawkami. Istnieją różnice indywidualne.

Dystrybucja

Indapamid wiąże się z białkami osocza w 79%.

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 14 do 24 godzin (średnio 18 godzin).

Stan stacjonarny jest osiągnięty po 7 dniach.
Wielokrotne podawanie dawek nie prowadzi do kumulacji.

Eliminacja

Indapamid jest wydalany głównie z moczem (70% dawki) oraz z kałem (22%) w postaci nieczynnych metabolitów.

Pacjenci z grup dużego ryzyka

Parametry farmakokinetyczne pozostają niezmiennione u pacjentów z niewydolnością nerek.

Amlodypina

Dawka amlodypiny jest dostępna w postaci o natychmiastowym uwalnianiu.

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 około 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 przy dawkowaniu raz na dobę. Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, 10% macierzystego leku i 60% metabolitów jest wydalane z moczem.

Stosowanie w zaburzeniu czynności wątroby

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%.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest u osób w podeszłym wieku podobny, 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 z zastoinową niewydolnością serca pole pod krzywą stężenia leku w czasie i okres półtrwania w fazie eliminacji zwiększają się odpowiednio do wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Tertens-AM nie był badany w badaniach nie-klinicznych.

Indapamid

Zastosowanie doustne dużych dawek (od 40 do 8 000 razy większych od dawki terapeutycznej) u różnych gatunków zwierząt wykazało nasilenie działania moczopędnego indapamidu. Główne objawy zatrucia indapamidem podczas badań ostrej toksyczności po podaniu dożylnym lub dootrzewnowym, np. spowolnienie oddechu i obwodowy rozkurcz naczyń, były związane z właściwościami farmakologicznymi indapamidu.

Indapamid nie wykazał działania mutagennego ani rakotwórczego.

Badania toksycznego wpływu na rozród nie wykazały toksycznego wpływu na zarodki ani działania teratogennego u szczurów, myszy i królików.

Płodność nie była zaburzona ani u samców ani u samic szczurów.

Amlodypina

Toksyczny wpływ na rozród

Badania wpływu na rozród przeprowadzone u szczurów i myszy 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 spermatozoidów oraz komórek Sertoliego.

Działanie rakotwórcze i mutagenne

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 na poziomie genów ani chromosomów.

*W odniesieniu do masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Tertens-AM, 1,5 mg + 5 mg

Rdzeń tabletki:

Hypromeloza 4000 mPas
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Powidon K30
Krzemionka koloidalna bezwodna
Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Skrobia żelowana, kukurydziana

Otoczka tabletki:

Glicerol
Hypromeloza 6 mPas
Makrogol 6000
Magnezu stearynian
Tytanu dwutlenek (E171)

Tertens-AM, 1,5 mg + 10 mg

Rdzeń tabletki:

Hypromeloza 4000 mPas
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian
Powidon K30
Krzemionka koloidalna bezwodna

Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Skrobia żelowana, kukurydziana

Otoczka tabletki:

Glicerol
Hypromeloza 6 mPas
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Makrogol 6000
Magnezu stearynian
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/PVC:
15, 30, 60, 90 tabletek.

Butelki z HDPE z zakrętką z PP z zabezpieczeniem gwarancyjnym:
100, 500 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

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

Tertens-AM, 1,5 mg + 5 mg: Pozwolenie nr 21557
Tertens-AM, 1,5 mg + 10 mg: Pozwolenie nr 21558

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 listopada 2013 r.

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

29/10/2019