

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Amlessa 4 mg/5 mg tablety  
Amlessa 4 mg/10 mg tablety  
Amlessa 8 mg/5 mg tablety  
Amlessa 8 mg/10 mg tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### Amlessa 4 mg/5 mg tablety

Každá tableta obsahuje 4 mg terc-butylamóniovej soli perindoprilu (zodpovedá 3,34 mg perindoprilu) a 5 mg amlodipínu (vo forme bezylátu).

#### Amlessa 4 mg/10 mg tablety

Každá tableta obsahuje 4 mg terc-butylamóniovej soli perindoprilu (zodpovedá 3,34 mg perindoprilu) a 10 mg amlodipínu (vo forme bezylátu).

#### Amlessa 8 mg/5 mg tablety

Každá tableta obsahuje 8 mg terc-butylamóniovej soli perindoprilu (zodpovedá 6,68 mg perindoprilu) a 5 mg amlodipínu (vo forme bezylátu).

#### Amlessa 8 mg/10 mg tablety

Každá tableta obsahuje 8 mg terc-butylamóniovej soli perindoprilu (zodpovedá 6,68 mg perindoprilu) a 10 mg amlodipínu (vo forme bezylátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

#### Amlessa 4 mg/5 mg tablety

Biele až takmer biele okrúhle mierne bikonvexné tablety so skosenými hranami, s vyrazenou značkou U 1 na jednej strane tablety. Priemer: približne 7 mm

#### Amlessa 4 mg/10 mg tablety

Biele až takmer biele bikonvexné tablety v tvare kapsuly s deliacou ryhou na jednej strane. Tablety majú vyrazenú značku U na jednej strane a značku 2 na druhej strane oddelené deliacou ryhou. Rozmery: približne 12,5 mm x 5,5 mm. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu na ľahšie prehĺtanie a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

#### Amlessa 8 mg/5 mg tablety

Biele až takmer biele okrúhle bikonvexné tablety so skosenými hranami, s vyrazenou značkou U 3 na jednej strane tablety. Priemer: približne 9 mm.

#### Amlessa 8 mg/10 mg tablety

Biele až takmer biele okrúhle bikonvexné tablety so skosenými hranami a deliacou ryhou na jednej strane. Tablety majú vyrazenú značku U na jednej strane a značku 4 na druhej strane oddelené deliacou ryhou. Priemer: približne 9 mm. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Amlessa je indikovaná ako substitučná terapia na liečbu esenciálnej hypertenzie a/alebo stabilnej ischemickej choroby srdca pacientom, ktorí sú už kontrolovaní perindoprilom a amlodipínom podávanými súbežne v rovnakých dávkových hladinách.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Fixná kombinácia dávok nie je vhodná ako začiatková terapia.

Ak je potrebná zmena dávkovania, má sa vykonávať individuálnou titráciou jednotlivých zložiek lieku.

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek a starší pacienti (pozri časti 4.4 a 5.2)*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek a starších pacientov je znížená eliminácia perindoprilátu. Preto bude bežné lekárske sledovanie zahŕňať časté monitorovanie kreatinínu a draslíka.

Amlessa sa môže podávať pacientom s  $CL_{Cr} \geq 60$  ml/min a nie je vhodná pre pacientov s  $CL_{Cr} < 60$  ml/min. U týchto pacientov sa odporúča individuálna titrácia dávky jednotlivými zložkami lieku. Zmeny v plazmatických koncentráciách amlodipínu nekorelujú so stupňom poruchy funkcie obličiek.

#### *Pacienti s poruchou funkcie pečene: pozri časti 4.4 a 5.2*

Pre pacientov s poruchou funkcie pečene nebol stanovený dávkovací režim. Preto sa má Amlessa podávať s opatrnosťou.

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene dávkovací režim nebol stanovený, preto má byť voľba dávky opatrná a má sa začať na dolnej hranici dávkovacieho rozmedzia (pozri časti 4.4 a 5.2). Pre nájdenie optimálnej počiatkovej a udržiavacej dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene, má byť dávka individuálne titrovaná použitím voľnej kombinácie amlodipínu a perindoprilu. Farmakokinetika amlodipínu v prípade ťažkej poruchy funkcie pečene nebola skúmaná. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa má začať najnižšou dávkou amlodipínu a pomaly titrovať.

#### *Pediatrická populácia*

Amlessa sa nemá používať u detí a dospelých, pretože účinnosť a znášanlivosť perindoprilu a amlodipínu jednotlivo alebo v kombinácii sa u detí a dospelých nestanovovala.

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Jedna tableta denne, užitá ako jednotlivá dávka prednostne ráno a pred jedlom.

### 4.3 Kontraindikácie

#### *Súvisiace s perindoprilom:*

- Precitlivenosť na perindopril alebo na iný ACE inhibítor.
- Angioedém spojený s predchádzajúcou liečbou ACE inhibítormi v anamnéze.
- Dedičný alebo idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Súbežná liečba sakubitrilom/valsartanom. Liečba Amlessou sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5).
- Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5),
- Významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza artérie jednej funkčnej obličky (pozri časť 4.4).

#### *Súvisiace s amlodipínom:*

- Závažná hypotenzia.
- Precitlivosť na amlodipín alebo na ktorékoľvek iné dihydropyridíny.
- Šok, vrátane kardiogénneho šoku.
- Obštrukcia prietoku ľavej srdcovej komory (napr. vysoký stupeň aortálnej stenózy).
- Hemodynamicky nestabilné srdcové zlyhanie po akútnom infarkte myokardu.

*Súvisiace s Amlessou:*

Všetky vyššie uvedené kontraindikácie súvisiace s jednotlivými liečivami platia aj pre fixnú kombináciu Amlessy.

- Precitlivosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Súbežné používanie Amlessy s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1).

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

*Súvisiace s perindoprilom:*

Osobitné upozornenia

*Precitlivosť/angioedém*

U pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane perindoprilu, boli zriedkavo zaznamenané prípady angioedému tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.8). Toto sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takýchto prípadoch sa musí liečba Amlessou okamžite prerušiť a má sa začať primerané monitorovanie, ktoré má pokračovať až do úplného vymiznutia príznakov. V takých prípadoch, kde sa opuch obmedzil na oblasť tváre a pier, sa stav zvyčajne upravil bez liečby, hoci antihistaminiká boli pri zmiernení príznakov užitočné.

Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť fatálny. V prípadoch, kedy je postihnutý jazyk, hlasivky alebo hrtan, čo môže spôsobiť obštrukciu dýchacích ciest, sa musí okamžite poskytnúť pohotovostná liečba. Tá môže zahŕňať podanie adrenalínu a/alebo zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest. Pacient má byť pod starostlivým lekársym dohľadom do úplného a trvalého vymiznutia príznakov.

U pacientov s anamnézou angioedému nesúvisiaceho s liečbou ACE inhibítormi môže byť riziko angioedému počas užívania ACE inhibítorov zvýšené (pozri časť 4.3).

U pacientov liečených ACE inhibítormi bol zriedkavo zaznamenaný intestinálny angioedém. Títo pacienti mali bolesti brucha (s alebo bez nauzey alebo vracania); v niektorých prípadoch bez predchádzajúceho angioedému tváre, pričom hladiny C-1 esterázy boli v norme. Angioedém bol diagnostikovaný prostredníctvom vyšetrení zahŕňajúcich CT brucha alebo ultrazvuk alebo pri chirurgickom zákroku a príznaky ustúpili po zastavení podávania ACE inhibítorov.

Súbežné užívanie inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) so sakubitriolom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitriolom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky perindoprilu. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitriolu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s inhibítormi NEP (napr. racekadotril), inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom môže u pacientov viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptínom u pacientov, ktorí už užívajú inhibítor ACE, je potrebná opatnosť.

Intestinálny angioedém má byť zaradený do diferenciálnej diagnostiky pacientov s bolesťou brucha, ktorí užívajú ACE inhibítory (pozri časť 4.8).

#### *Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL)*

Zriedkavo sa u pacientov užívajúcich ACE inhibítory počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) síranom dextránu vyskytli život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Týmto reakciám sa predišlo dočasným vysadením liečby ACE inhibítormi pred každou aferézou.

#### *Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie*

U pacientov užívajúcich ACE inhibítory sa počas desenzibilizačnej liečby (napr. jedom blanokrídlavcov) vyskytli anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov sa týmto reakciám predišlo dočasným vysadením liečby ACE inhibítormi, opäť sa však objavili po ich náhodnom užití.

#### *Neutropénia/agranulocytóza/trombocytopénia/anémia*

Neutropénia/agranulocytóza, trombocytopénia a anémia boli hlásené u pacientov užívajúcich inhibítory ACE. U pacientov s normálnou funkciou obličiek a bez ďalších komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. Perindopril má byť používaný s najvyššou opatrnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, u pacientov užívajúcich imunosupresívnu liečbu, ktorí sú liečení alopurinolom alebo prokaínamidom, alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak je známa existujúca porucha funkcie obličiek. U niektorých pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v ojedinelých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa u takýchto pacientov používa perindopril, odporúča sa pravidelne monitorovať počet leukocytov a pacientov poučiť, aby oznámili akýkoľvek prejav infekcie (napr. bolesť hrdla, horúčka).

#### *Gravidita*

Inhibítory ACE sa nemajú začať podávať počas gravidity. Ak sa však pokračovanie v liečbe inhibítormi ACE považuje za nevyhnutné, pacientkam plánujúcim graviditu sa má liečba zmeniť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má potvrdený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Po potvrdení gravidity sa má liečba ACE inhibítormi okamžite ukončiť a ak je to vhodné, začať s alternatívnu liečbou (pozri časť 4.3 a 4.6).

#### *Renovaskulárna hypertenzia*

Existuje zvýšené riziko hypotenzie alebo renálnej insuficiencie u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, liečených ACE inhibítormi (pozri časť 4.3). Liečba diuretikami môže byť podporný faktor. Strata renálnej funkcie sa môže objaviť s iba minimálnymi zmenami sérového kreatinínu dokonca aj u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie.

#### *Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)*

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženia funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

#### *Primárny aldosteronizmus*

Pacienti s primárnym aldosteronizmom vo všeobecnosti nebudú odpovedať na antihypertenzívnu liečbu pôsobiacu prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Preto sa používanie tohto lieku neodporúča.

#### *Upozornenia pri užívaní*

##### *Hypotenzia*

Inhibítory ACE môžu spôsobiť pokles tlaku krvi. Symptomatická hypotenzia je zriedkavá u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou a s väčšou pravdepodobnosťou k nej môže dôjsť u pacientov s hypovolémiou spôsobenou napr. liečbou diuretikami, obmedzením príjmu soli v potrave, dialýzou, hnačkou alebo vracaním, alebo u pacientov so závažnou renín-dependentnou hypertenziou (pozri časti 4.5

a 4.8). U pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie sa musí počas liečby Amlessou dôsledne monitorovať krvný tlak, renálne funkcie a hladiny draslíka v sére. Podobná pozornosť sa vyžaduje u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých by nadmerný pokles tlaku krvi mohol mať za následok infarkt myokardu alebo cerebrovaskulárnu príhodu.

Ak dôjde k hypotenzii, pacient sa má uložiť do polohy ležmo, a ak je to nutné, má sa mu aplikovať intravenózna infúzia roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Prechodná hypotenzná odpoveď nie je kontraindikáciou na podávanie ďalších dávok, ktoré je možné podať zvyčajne bez ťažkostí, keď sa tlak krvi po zväčšení objemu zvýši.

#### *Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia*

Rovnako ako aj iné ACE inhibítory, perindopril sa má podávať opatrne pacientom so stenózou mitrálnej chlopne a obštrukciou prietoku ľavej komory, ako je aortálna stenóza alebo hypertrofická kardiomyopatia.

#### *Porucha funkcie obličiek*

V prípadoch poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min) sa odporúča individuálna titrácia dávky jednotlivými zložkami lieku (pozri časť 4.2).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je rutinné monitorovanie kaliémie a hladín kreatinínu súčasťou bežnej lekárskej praxe (pozri časť 4.8).

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitérnej obličky, ktorí boli liečení ACE inhibítormi, boli zaznamenané zvýšené hladiny urey v krvi a hladiny sérového kreatinínu, ktoré boli zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby. K tomuto môže dôjsť pravdepodobne najmä u pacientov s renálnou insuficienciou. Pri súčasnej renovaskulárnej hypertenzii je riziko vzniku závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie zvýšené. U niektorých hypertonikov bez zjavného už existujúceho renovaskulárneho ochorenia došlo k zvýšeniu hladín urey v krvi a sérového kreatinínu, ktoré bolo zvyčajne mierne a prechodné, a to najmä, ak bol perindopril podávaný súbežne s diuretikom. K tomu môže dôjsť s väčšou pravdepodobnosťou u pacientov s existujúcou poruchou funkcie obličiek.

#### *Hepatálne zlyhanie*

Užívanie ACE inhibítora bolo zriedkavo spojené so vznikom syndrómu, ktorý sa začínal cholestatickou žltáčkou a progredoval do fulminantnej hepatálnej nekrózy a (niekedy) úmrtia. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Pacienti užívajúci ACE inhibítory, u ktorých sa rozvinie žltáčka, alebo u ktorých dôjde k výraznému zvýšeniu hepatálnych enzýmov, musia ukončiť užívanie ACE inhibítora a musia zostať pod náležitým lekárskeym dohľadom (pozri časť 4.8).

#### *Etnické rozdiely*

ACE inhibítory spôsobujú vyššie percento angioedému u pacientov čiernej rasy, než u pacientov iných rás. Podobne ako iné ACE inhibítory, aj perindopril môže byť menej účinný v znižovaní tlaku krvi u pacientov čiernej rasy v porovnaní s inými rasami, možno z dôvodu vyššej prevalencie stavov s nízkou hladinou renínu v hypertenznej černošskej populácii.

#### *Kašeľ*

Pri používaní ACE inhibítora bol zaznamenaný kašeľ. Tento kašeľ je zvyčajne neproduktívny, pretrvávajúci a ustupuje po ukončení liečby. Kašeľ vyvolaný ACE inhibítormi má byť považovaný za súčasť diferenciálnej diagnostiky kašľa.

#### *Operácia/anestézia*

U pacientov, ktorí sa podrobujú závažnému chirurgickému zákroku, alebo počas anestézie liečivami s hypotenzným účinkom, môže Amlessa blokovat sekundárnu tvorbu angiotenzínu II po kompenzačnom uvoľnení renínu. Liečba sa má vysadiť jeden deň pred chirurgickým zákrokom. Ak sa vyskytne hypotenzia, ktorá je považovaná za dôsledok tohto mechanizmu, je možné ju korigovať zvýšením cirkulujúceho objemu.

#### *Hladiny draslíka v sére*

Inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Avšak u pacientov s poruchou funkcie obličiek, vo

veku > 70 rokov, s diabetom mellitus, s pridruženými udalosťami, najmä dehydratáciou, akútnou srdcovou dekompenzáciou, metabolickou acidózou a/alebo u pacientov užívajúcich doplnky draslíka (vrátane náhrad solí), draslík šetriace diuretiká, alebo u pacientov užívajúcich iné lieky zvyšujúce hladinu draslíka v sére (napr. heparín, trimetoprim alebo kotrimoxazol známy aj ako trimetoprim/sulfametoxazol) a najmä antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Hyperkaliémia môže spôsobiť vážne, niekedy fatálne arytmie. Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu sa majú užívať s opatrnosťou u pacientov užívajúcich inhibítory ACE a u týchto pacientov sa má sledovať hladina draslíka v sére a funkcia obličiek (pozri časť 4.5).

#### *Diabetickí pacienti*

U pacientov s diabetom, liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom, musí byť počas prvého mesiaca liečby ACE inhibítorom starostlivo monitorovaná glykémia (pozri časť 4.5).

#### *Súvisiace s amlodipínom:*

##### Osobitné upozornenia

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

#### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Biologický polčas amlodipínu je u pacientov s poruchou funkcie pečene predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania pre dávkovanie neboli stanovené. Podávanie amlodipínu sa má preto začať na dolnej hranici dávkovacieho rozsahu a pri začatí liečby ako aj pri zvyšovaní dávky treba postupovať opatrne. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže byť potrebná pomalá titrácia dávky a starostlivé sledovanie.

#### *Pacienti so zlyhávaním srdca*

Pacienti so zlyhávaním srdca sa majú liečiť s opatrnosťou.

V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdiu u pacientov s ťažkým zlyhávaním srdca (NYHA trieda III a IV) bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine s placebom. Blokátory vápnikových kanálov, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality v budúcnosti.

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

U týchto pacientov môže byť amlodipín použitý v bežných dávkach. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nesúvisia so stupňom poruchy funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientov sa má dávka zvýšiť s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### *Súvisiace s Amlessou:*

Všetky upozornenia, súvisiace s jednotlivými monokomponentmi, ako je vyššie uvedené, sa tiež týkajú fixnej kombinácie Amlessa.

##### Osobitné upozornenia

#### *Interakcie*

Súbežné užívanie Amlessy s lítiom, draslík šetriacimi diuretikami alebo doplnkami draslíka sa neodporúča (pozri časť 4.5).

#### *Sodík*

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, čo je zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### *Súvisiace s perindoprilom*

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím liečiva ovplyvňujúceho RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

#### Lieky indukujúce hyperkaliémiu

Niektoré lieky alebo terapeutické skupiny môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskirén, draselné soli, draslík šetriace diuretiká, inhibítory ACE, antagonisty receptorov angiotenzínu II, NSAID, heparíny, imunosupresíva ako cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim a fixná kombinácia dávky so sulfametoxazolom (kotrimoxazol). Kombinácia týchto liekov zvyšuje riziko hyperkaliémie.

#### Kontraindikované súbežné použitie (pozri časť 4.3)

##### *Aliskirén*

U diabetických pacientov alebo pacientov s poruchou funkcie obličiek sa zvyšuje riziko hyperkaliémie, zhoršenia funkcie obličiek a kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

##### *Extrakorporálne terapie:*

Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi, ako dialýza alebo hemofiltrácia s určitými vysokopriepustnými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza lipoproteínov s nízkou hustotou síranom dextránu v dôsledku zvýšeného rizika závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Ak je táto liečba potrebná, má sa zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.

##### *Lieky zvyšujúce riziko angioedému*

Súbežné užívanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa zvyšuje riziko angioedému (pozri časť 4.3 a 4.4). Súbežná inhibícia neprilyzínu (NEP) a ACE môže zvyšovať riziko angioedému.

#### Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča (pozri časť 4.4)

##### *Aliskirén*

U pacientov iných ako diabetických a pacientov s poruchou funkcie obličiek sa zvyšuje riziko hyperkaliémie, zhoršenia funkcie obličiek a kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

##### *Súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptoru angiotenzínu*

V literatúre bolo zaznamenané, že u pacientov so stanovenou aterosklerotickou chorobou, zlyháváním srdca alebo s diabetom s poškodením cieľových orgánov, je súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptorov angiotenzínu spojená s častejším výskytom hypotenzie, synkopy, hyperkaliémie a zhoršenia renálnej funkcie (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím liečiva účinkujúceho na systém renín-angiotenzín-aldosterón v monoterapii. Duálna inhibícia (napr. kombináciou inhibítora ACE a blokátora receptora angiotenzínu II) sa má obmedziť na individuálne definované prípady s podrobným monitorovaním renálnej funkcie, hladín draslíka a krvného tlaku.

##### *Estramustín*

Riziko zvýšených nežiaducich účinkov, ako je angioneurotický edém (angioedém).

##### *Kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)*

Pacienti súbežne užívajúci kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) môžu mať zvýšené riziko hyperkaliémie (pozri časť 4.4).

##### *Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo náhrady solí obsahujúce draslík*

Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostávajú v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených perindoprilom, najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (aditívny hyperkaliemický účinok) sa môže vyskytnúť hyperkaliémia (potenciálne letálna). Užívanie draslík šetriacich diuretik (napr. spironolaktónu,

triamterénu alebo amiloridu), doplnkov draslíka alebo náhrad solí obsahujúcich draslík môže viesť k významnému zvýšeniu hladín draslíka v sére. Opatrnosť je tiež potrebná pri súbežnom podávaní perindoprilu s inými liečivami zvyšujúcimi hladinu draslíka v sére, ako je trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum, rovnako ako amilorid. Preto sa užívanie perindoprilu v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je indikované ich súbežné užívanie, majú sa užívať s opatrnosťou a majú sa často sledovať hladiny draslíka v sére.

Použitie spironolaktónu v prípade zlyhávania srdca, pozri nižšie.

#### *Cyklosporín*

Pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s cyklosporínom sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

#### *Heparín*

Hyperkaliémia sa môže vyskytnúť pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s heparínom. Odporúča sa monitorovanie hladiny draslíka v sére.

#### *Lítium*

Počas súbežného podávania inhibítorov ACE boli zaznamenané reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity (závažná neurotoxicita). Kombinácia perindoprilu s lítiom sa neodporúča. Ak sa potvrdí, že táto kombinácia je nutná, odporúča sa starostlivo monitorovať hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4).

#### *Súbežné použitie vyžadujúce osobitnú pozornosť*

##### *Antidiabetiká (inzulín, perorálne hypoglykemiká)*

Epidemiologické štúdie naznačili, že súbežné používanie inhibítorov ACE a antidiabetických liekov (inzulíny, perorálne hypoglykemiká) môže spôsobiť zvýšenie účinku znižujúceho hladinu glukózy v krvi s rizikom hypoglykémie. Tento fenomén sa častejšie vyskytuje počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

##### *Diuretiká nešetriace draslík*

Pacienti užívajúci diuretiká a najmä tí s depléciou objemu a/alebo solí, môžu zaznamenať nadmerné zníženie krvného tlaku po začatí liečby inhibítorom ACE. Výskyt hypotenzie možno znížiť prerušením diuretickej liečby, zvýšením objemu alebo príjmu soli pred začatím liečby nízkymi a postupne sa zvyšujúcimi dávkami perindoprilu.

*Pri arteriálnej hypertenzii, keď predchádzajúca diuretická liečba mohla spôsobiť depléciu solí/objemu, sa musí diuretikum vysadiť pred začatím liečby inhibítorom ACE, v takom prípade sa potom môže znovu použiť diuretikum nešetriace draslík, alebo sa musí inhibítor ACE začať podávať v nízkej dávke a postupne zvyšovať.*

*V prípade diuretickej liečby kongestívneho zlyhávania srdca a sa má inhibítor ACE začať veľmi nízkou dávkou, prípadne po znížení dávky pridruženého diuretika nešetriaceho draslík.*

Vo všetkých prípadoch sa musí počas prvých týždňov liečby inhibítorom ACE monitorovať renálna funkcia (hladiny kreatinínu).

##### *Draslík šetriace diuretiká (eplerenón, spironolaktón)*

S eplerenónom alebo spironolaktónom v dávkach 12,5 mg – 50 mg na deň a nízkou dávkou inhibítora ACE:

Pri liečbe zlyhávania srdca triedy II – IV (NYHA) s ejekčnou frakciou < 40 % a predchádzajúcou liečbou inhibítormi ACE a slučkovými diuretikami je riziko hyperkaliémie, potenciálne smrteľnej, najmä v prípade nedodržania preskripčných odporúčaní týkajúcich sa tejto kombinácie.

Pred začatím podávania kombinácie, skontrolujte absenciu hyperkaliémie a poruchy funkcie obličiek.



Odporúča sa podrobné sledovanie kaliémie a kreatinínémie na začiatku raz týždenne počas prvého mesiaca liečby a následne mesačne.

#### *Racekadotril*

Inhibitory ACE (napr. perindopril) sú známe tým, že spôsobujú angioedém. Toto riziko sa môže zvýšiť pri súbežnom používaní s racekadotrilom (liek používaný proti akútnej hnačke).

#### *Inhibitory mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)*

Pacienti užívajúci súbežnú liečbu inhibítormi mTOR môžu mať zvýšené riziko angioedému (pozri časť 4.4).

#### *Nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane kyseliny acetylsalicylovej $\geq 3$ g/deň*

Keď sa ACE inhibitory podávajú súbežne s nesteroidovými antiflogistikami (napr. kyselina acetylsalicylová v protizápalovom dávkovacom režime, COX-2 inhibitory a neselektívne nesteroidné antiflogistiká), môže sa vyskytnúť zoslabenie antihypertenzného účinku. Súbežné používanie inhibítorov ACE a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnych funkcií, vrátane možnosti akútneho renálneho zlyhania, a k zvýšeniu sérového draslíka, najmä u pacientov s existujúcou poruchou funkcie obličiek. Táto kombinácia sa má podávať opatrne, najmä u starších ľudí. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zväziť monitorovanie renálnych funkcií po začatí súbežnej liečby, a potom v pravidelných intervaloch.

#### *Súbežné použitie vyžadujúce určitú pozornosť*

##### *Gliptíny (linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín)*

Zvýšené riziko angioedému následkom zníženia aktivity dipeptidylpeptidázy IV (DPP-IV) gliptínom u pacientov súbežne liečených inhibítorom ACE.

##### *Sympatomimetiká*

Sympatomimetiká môžu oslabiť antihypertenzné účinky inhibítorov ACE.

##### *Zlato*

Nitritoidné reakcie (príznaky zahŕňajú sčervenanie tváre, nauzeu, vracanie a hypotenziu) boli zriedkavo hlásené u pacientov liečených injekčným zlatom (aurotiomalát sodný) a súbežne ACE inhibítormi vrátane perindoprilu.

##### *Súvisiace s amlodipínom*

#### *Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča*

##### *Dantrolén (infúzia)*

U zvierat sú po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozorované smrteľné komorové fibrilácie a kardiovaskulárny kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri regulovaní malígnej hypertermie vyhýbali súbežnému podávaniu blokátorov vápnikových kanálov, ako je amlodipín.

#### *Súbežné použitie vyžadujúce osobitnú pozornosť*

##### *Inhibitory CYP3A4*

Súbežné používanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi, ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže spôsobiť signifikantné zvýšenie expozície amlodipínu, ktoré vedie k zvýšenému riziku hypotenzie. Klinický význam týchto zmien vo farmakokineticke (PK) sa môže prejaviť u starších ľudí. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.

##### *Induktory CYP3A4*

Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže plazmatická koncentrácia amlodipínu meniť. Preto sa má monitorovať krvný tlak a regulácia dávky sa má brať do úvahy pri súbežnom podávaní lieku, najmä pri silných induktoroch CYP3A4 (napr. rifampicín, *Hypericum perforatum*).

Súbežné použitie, ktoré je potrebné zvážiť

Účinok amlodipínu znižujúci tlak krvi sa sčítava s hypotenzným účinkom ostatných antihypertenzív.

*Takrolimus*

Pri súbežnom podávaní s amlodipínom je riziko zvýšenia hladín takrolimu v krvi, ale farmakokinetika tejto interakcie nie je úplne objasnená. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, podávanie amlodipínu pacientom liečeným takrolimom vyžaduje sledovanie hladiny takrolimu v krvi a v prípade potreby upraviť dávky takrolimu.

*Klaritromycín*

Klaritromycín je inhibítorom CYP3A4. Hrozí zvýšené riziko hypotenzie u pacientov užívajúcich klaritromycín s amlodipínom. Ak je amlodipín podávaný súbežne s klaritromycínom, odporúča sa pozorné sledovanie pacientov.

*Inhibítory mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin)*

Inhibítory mTOR ako sirolimus, temsirolimus a everolimus sú substráty CYP3A. Amlodipín je slabým inhibítorom CYP3A. Pri súbežnom používaní inhibítorov mTOR môže amlodipín zvýšiť expozíciu inhibítorom mTOR.

*Cyklosporín*

S cyklosporínom a amlodipínom sa nevykovali žiadne liekové interakčné štúdie u zdravých dobrovoľníkov ani v inej populácii s výnimkou pacientov po transplantácii obličky, kedy sa pozorovali premenlivé zvýšenia minimálnej koncentrácie (priemer 0 % – 40 %) cyklosporínu. U pacientov po transplantácii obličky, ktorí užívajú amlodipín, sa má zvážiť sledovanie hladín cyklosporínu a ak je to nutné, majú sa znížiť dávky cyklosporínu.

*Simvastatín*

Súbežné opakované podávanie dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vyvolalo zvýšenie expozície simvastatínu o 77 % v porovnaní so samotným simvastatínom. Dávka simvastatínu u pacientov užívajúcich amlodipín sa má obmedziť na 20 mg denne.

*Iné kombinácie*

V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvnil farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu alebo warfarínu.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovým džúsom sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov môže dôjsť k zvýšeniu biologickej dostupnosti amlodipínu s následným zosilnením účinkov znižujúcich tlak krvi.

*Súvisiace s Amlessou*

*Súbežné použitie vyžadujúce osobitnú pozornosť*

*Baklofén*

Zosilnenie antihypertenzného účinku. Monitorovanie krvného tlaku a renálnych funkcií, a v prípade potreby úprava dávky antihypertenzíva.

*Súbežné použitie, ktoré vyžaduje pozornosť:*

- Antihypertenzíva (ako napr. betablokátory) a vazodilatancia: Súbežné použitie týchto liečiv môže zosilniť hypotenzný účinok perindoprilu a amlodipínu.
- Súbežné použitie s nitroglycerínom a inými nitrátmi alebo inými vazodilatanciami môže spôsobiť ďalšie zníženie krvného tlaku, a preto je potrebné ho starostlivo zvážiť.

- Kortikosteroidy, tetrakozaktid: zníženie antihypertenzného účinku (retencia solí a vody spôsobená kortikosteroidmi).
- Alfablokátory (prazosín, alfuzosín, doxazosín, tamsulosín, terazosín): zosilnený antihypertenzný účinok a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie.
- Amifostín: môže zosilniť antihypertenzný účinok amlodipínu.
- Tricyklické antidepresíva/antipsychotiká/anestetiká: zvýšený antihypertenzný účinok a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Berúc do úvahy účinky jednotlivých zložiek tohto kombinovaného lieku na graviditu a laktáciu:

Amlessa sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity.

Amlessa je kontraindikovaná počas druhého a tretieho trimestra gravidity.

Amlessa sa neodporúča počas laktácie. Preto sa treba rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť liečbu Amlessou, pričom treba zvážiť dôležitosť liečby pre matku.

#### Gravidita

##### *Súvisiace s perindoprilom*

Použitie ACE inhibítorov sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4). Použitie ACE inhibítorov je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).
--

Neexistujú presvedčivé epidemiologické údaje ohľadne rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Ak sa pokračovanie v liečbe inhibítorom ACE nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má dokázaný bezpečnostný profil pre použitie počas gravidity. Ak je gravidita potvrdená, liečba inhibítorom ACE sa má okamžite prerušiť a prípadne začať alternatívna liečba.

Je známe, že vystavenie účinku ACE inhibítorov počas druhého a tretieho trimestra vyvoláva humánnu fetotoxicitu (znížené renálne funkcie, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak by došlo k vystaveniu inhibítorom ACE od druhého trimestra gravidity, odporúča sa vykonať ultrazvukovú kontrolu renálnych funkcií a lebky. Deti, ktorých matky užívali inhibítory ACE, majú byť starostlivo sledované pre možnosť hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

##### *Súvisiace s amlodipínom*

Bezpečnosť amlodipínu u žien sa počas gravidity nestanovovala.

Údaje z limitovaného počtu gravidít s expozíciou amlodipínu nenaznačujú, že by amlodipín alebo iný antagonist vápnika mal škodlivý účinok na zdravie plodu. Môže však existovať riziko protrahovaného pôrodu. V štúdiách na zvieratách sa pozorovala reprodukčná toxicita pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3).

Použitie počas gravidity sa preto odporúča iba vtedy, ak nie je bezpečnejšia alternatíva, a ak ochorenie samotné predstavuje pre matku a plod zvýšené riziko.

#### Dojčenie

##### *Súvisiace s perindoprilom*

Keďže nie sú k dispozícii žiadne údaje o užívaní perindoprilu počas dojčenia, užívanie Amlessy sa neodporúča a je vhodnejšie použiť alternatívnu liečbu s lepšie preukázaným profilom bezpečnosti počas dojčenia, najmä pri starostlivosti o novorodenca alebo predčasne narodené dieťa.

##### *Súvisiace s amlodipínom*

Amlodipín sa vylučuje do materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorú dostalo dojča, sa odhaduje s interkvartilným rozmedzím 3 – 7 %, maximálne 15 %. Účinok amlodipínu na dojčatá nie je známy. Pri rozhodovaní o pokračovaní/prerušení dojčenia a o pokračovaní/prerušení liečby amlodipínom sa má zvážiť prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby amlodipínom pre matku.

## Fertilita

### Súvisiace s perindoprilom

Nepozoroval sa žiadny účinok na reprodukčnú schopnosť alebo fertilitu.

### Súvisiace s amlodipínom

U niektorých pacientov, liečených blokátormi vápnikových kanálov, boli zaznamenané reverzibilné biochemické zmeny na hlavičke spermií. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii na potkanoch bol pozorovaný vedľajší účinok na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch Amlessy na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri vedení vozidiel alebo obsluhovaní strojov sa má brať do úvahy, že sa príležitostne môže vyskytnúť závrat alebo únava.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### a. Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie perindoprilu a amlodipínu podávaných samostatne sú: edém, somnolencia, závrat, bolesť hlavy (najmä na začiatku liečby), dysgeúzia, parestézia, porucha zraku (vrátane diplopie), tinitus, vertigo, palpitácie, návaly horúčavy, hypotenzia (a účinky súvisiace s hypotenziou), dyspnoe, kašeľ, abdominálna bolesť, nauzea, vracanie, dyspepsia, porucha činnosti čriev, hnačka, zápcha, pruritus, vyrážka, exantém, opuch kĺbov (opuch členkov), svalové kŕče, únava, asténia.

### b. Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:

Počas liečby perindoprilom alebo amlodipínom boli pozorované nasledujúce nežiaduce účinky, ktoré sú uvádzané oddelene a zoradené podľa MedDRA klasifikácie orgánových systémov a nasledujúcich frekvencií:

- veľmi časté ( $\geq 1/10$ )
- časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )
- menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )
- zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ )
- veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ )
- neznáme (z dostupných údajov)

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		amlodipín	perindopril
<b>Infekcie a nákazy</b>	rinitída	menej časté	veľmi zriedkavé
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	eozinofília	-	menej časté*
	leukopénia/neutropénia (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	agranulocytóza alebo pancytopénia (pozri časť 4.4)	-	veľmi zriedkavé
	trombocytopénia (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
<b>Poruchy imunitného systému</b>	hemolytická anémia u pacientov s vrodeným deficitom G-6PDH (pozri časť 4.4)	-	veľmi zriedkavé
	precitlivenosť	veľmi zriedkavé	menej časté

<b>Poruchy endokrinného systému</b>	syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH, Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)	-	zriedkavé
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5)	-	menej časté*
	hyperkaliémia, reverzibilná po vysadení (pozri časť 4.4)	-	menej časté*
	hyponatriémia	-	menej časté*
	hyperglykémia	veľmi zriedkavé	-
<b>Psychické poruchy</b>	nespavosť	menej časté	-
	zmeny nálad (vrátane úzkosti)	menej časté	menej časté
	depresia	menej časté	menej časté
	poruchy spánku	-	menej časté
<b>Poruchy nervového systému</b>	somnolencia (obzvlášť na začiatku liečby)	časté	menej časté*
	závrat (obzvlášť na začiatku liečby)	časté	časté
	bolesť hlavy (obzvlášť na začiatku liečby)	časté	časté
	dysgeúzia	menej časté	časté
	tremor	menej časté	-
	hypestézia	menej časté	-
	parestézia	menej časté	časté
	synkopa	menej časté	menej časté*
	stav zmätenosti	zriedkavé	veľmi zriedkavé
	zvýšený svalový tonus	veľmi zriedkavé	-
	periférna neuropatia	veľmi zriedkavé	-
	cievna mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárna v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	-	veľmi zriedkavé
	extrapyramídová porucha	neznáme	-
<b>Poruchy oka</b>	porucha zraku	časté	časté
	diplopia	časté	-
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	tinitus	menej časté	časté
	vertigo	-	časté
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	palpitácie	časté	menej časté*
	tachykardia	-	menej časté*
	angína pectoris (pozri časť 4.4)	-	veľmi zriedkavé
	infarkt myokardu pravdepodobne sekundárny v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie a atriálnej fibrilácie)	menej časté	veľmi zriedkavé
<b>Poruchy ciev</b>	sčervenanie	časté	zriedkavé
	hypotenzia (a účinky súvisiace s hypotenziou)	menej časté	časté
	vaskulitída	veľmi zriedkavé	menej časté*
	Raynaudov fenomén	-	neznáme
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	dýchavičnosť	časté	časté
	kašeľ	menej časté	časté
	bronchospazmus	-	menej časté
	eozinofilná pneumónia	-	veľmi zriedkavé
<b>Poruchy gastrointestinálneho</b>	hyperplázia gingívy	veľmi zriedkavé	-
	bolesť brucha	časté	časté

<b>traktu</b>	nauzea	časté	časté
	vracanie	menej časté	časté
	dyspepsia	časté	časté
	porucha činnosti čriev	časté	-
	sucho v ústach	menej časté	menej časté
	hnačka	časté	časté
	zápcha	časté	časté
	pankreatitída	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	gastritída	veľmi zriedkavé	-
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>	hepatitída, žltáčka	veľmi zriedkavé	-
	hepatitída cytolytická alebo cholestatická (pozri časť 4.4)	-	veľmi zriedkavé
	zvýšenie pečeňových enzýmov (väčšinou zhodné s cholestázou)	veľmi zriedkavé	-
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	Quinckeho edém	veľmi zriedkavé	-
	angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	menej časté
	multiformný erytém	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	alopécia	menej časté	-
	purpura	menej časté	-
	zmeny sfarbenia pokožky	menej časté	-
	hyperhidróza	menej časté	menej časté
	svrbenie	menej časté	časté
	vyrážka, exantém	menej časté	časté
	urtikária (pozri časť 4.4)	menej časté	menej časté
	fotosenzitívne reakcie	veľmi zriedkavé	menej časté*
	pemfigoid	-	menej časté*
	zhoršenie psoriázy	-	zriedkavé
	Stevensov-Johnsonov syndróm	veľmi zriedkavé	-
	exfoliatívna dermatitída	veľmi zriedkavé	-
toxická epidermálna nekrolýza	neznáme	-	
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	opuch kĺbov (opuch členkov)	časté	-
	artralgia	menej časté	menej časté*
	myalgia	menej časté	menej časté*
	svalové kŕče	časté	časté
	bolesť chrbta	menej časté	-
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	poruchy močenia, nočné močenie, polakizúria	menej časté	-
	porucha funkcie obličiek	-	menej časté
	akútne zlyhanie obličiek	-	zriedkavé
	anúria/oligúria	-	zriedkavé
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	erektilná dysfunkcia	menej časté	menej časté
	gynekomastia	menej časté	-
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	edém	veľmi časté	-
	periférny edém	-	menej časté*
	únavu	časté	-
	bolesť na hrudníku	menej časté	menej časté*
	asténia	časté	časté
	bolesť	menej časté	-
	nevoľnosť	menej časté	menej časté*
pyrexia	-	menej časté*	

<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	zvýšená telesná hmotnosť, znížená telesná hmotnosť	menej časté	-
	zvýšená hladina močoviny v krvi	-	menej časté*
	zvýšená hladina kreatinínu v krvi	-	menej časté*
	zvýšená hladina bilirubínu v krvi	-	zriedkavé
	zvýšená hladina hepatálnych enzýmov	-	zriedkavé
	zníženie hemoglobínu a hematokritu	-	veľmi zriedkavé
<b>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</b>	pád	-	menej časté*

\* Frekvencia vypočítaná z klinických skúšaní nežiaducich udalostí zistených zo spontánnych hlásení.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

Nie sú žiadne informácie o predávkovaní Amllessou u ľudí.

Sú len obmedzené skúsenosti s úmyselným predávkovaním amlodipínom u ľudí.

Rozsiahle predávkovanie môže viesť k nadmernej periférnej vazodilatácii s následnou výraznou a pravdepodobne dlhotrvajúcou systémovou hypotenziou. Každá systémová hypotenzia vyvolaná predávkovaním amlodipínom si vyžaduje monitorovanie na kardiologickej jednotke intenzívnej starostlivosti. Podanie vazokonstrikčného liečiva môže byť užitočné pri obnovení cievneho tonusu a krvného tlaku za predpokladu, že jeho použitie nie je kontraindikované. Na zvrátenie účinkov blokády vápnikových kanálov môže byť prospešné intravenózne podanie glukonátu vápenatého. Amlodipín sa nedá odstrániť dialýzou.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejaviť oneskoreným nástupom (24 – 48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu. Včasné resuscitačné opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťačiami faktormi.

Pre perindopril sú dostupné obmedzené údaje o predávkovaní u ľudí. Príznaky spojené s predávkovaním inhibítormi ACE môžu zahŕňať hypotenziu, obehový šok, poruchy elektrolytov, zlyhanie obličiek, hyperventiláciu, tachykardiu, palpitácie, bradykardiu, závrat, úzkosť a kašeľ.

Odporúčanou liečbou predávkovania je intravenózna infúzia fyziologického roztoku. Ak nastane hypotenzia, pacient má byť uložený do protišokovej polohy. Ak je k dispozícii, môže sa tiež zvážiť liečba infúziou angiotenzínu II a/alebo intravenózne podanie katecholamínov. Perindopril je možné odstrániť zo systémovej cirkulácie hemodialýzou (pozri časť 4.4). Kardiostimulačná liečba je indikovaná pri bradykardii rezistentnej na liečbu. Nepretržite sa majú monitorovať životne dôležité funkcie, sérové elektrolyty a koncentrácie kreatinínu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá s účinkom na renín-angiotenzínový systém, inhibítory ACE a blokátory kalciového kanála, ATC kód: C09BB04

#### *Perindopril*

Perindopril je inhibítor enzýmu, ktorý konvertuje angiotenzín I na angiotenzín II (angiotenzín-konvertujúci enzým, ACE). Tento konvertujúci enzým alebo kináza je exopeptidáza, ktorá konvertuje angiotenzín I na vazokonstrikčný angiotenzín II a zároveň štiepi vazodilatačný bradykinín na neaktívny heptapeptid.

Inhibícia ACE vedie k poklesu angiotenzínu II v plazme, čo zvyšuje aktivitu plazmatického renínu (inhibíciou negatívnej spätnej väzby uvoľnenia renínu) a znižuje sekréciu aldosterónu. Keďže ACE inaktivuje bradykinín, inhibícia ACE vedie zároveň k zvýšenej aktivite obehového a tkanivového kalikreín-kinínového systému (a tým aj k aktivácii prostaglandínového systému). Je možné, že tento mechanizmus prispieva k účinku ACE inhibítorov na zníženie tlaku krvi a čiastočne je zodpovedný za ich niektoré vedľajšie účinky (napr. kašeľ).

Perindopril pôsobí prostredníctvom svojho aktívneho metabolitu, perindoprilátu. Ostatné metabolity nemajú *in vitro* žiadnu ACE inhibičnú aktivitu.

### Hypertenzia

Perindopril je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie: miernej, stredne ťažkej, ťažkej; spôsobuje zníženie systolického a diastolického krvného tlaku v polohe ležmo aj v stoj.

Perindopril znižuje periférnu cievnu rezistenciu, čo vedie k zníženiu tlaku krvi. Dôsledkom toho sa zvyšuje periférny prietok krvi bez ovplyvnenia srdcovej frekvencie.

Spravidla sa zvyšuje prietok krvi obličkami, kým rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) sa zvyčajne nemení.

Antihypertenzný účinok je maximálny medzi 4 a 6 hodinou po podaní jednorazovej dávky a pretrváva najmenej 24 hodín: účinok v čase minimálnej účinnosti predstavuje približne 87 – 100 % účinku v čase maximálnej účinnosti.

K zníženiu tlaku krvi dochádza rýchlo. U reagujúcich pacientov sa normalizácia tlaku dosiahne v priebehu jedného mesiaca a pretrváva bez výskytu tachyfylaxie.

Ukončenie liečby nevedie k *rebound* efektu.

Perindopril redukuje hypertrofiu ľavej komory.

U ľudí boli potvrdené vazodilatačné vlastnosti perindoprilu. Perindopril zlepšuje elasticitu veľkých artérií a znižuje pomer média: lúmen malých artérií.

### Pacienti so stabilnou koronárnou chorobou srdca

Štúdia EUROPA bola multicentrická, medzinárodná, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia, ktorá trvala 4 roky.

Dvanásťtisícdeväťosem (12 218) pacientov vo veku nad 18 rokov bolo randomizovaných na 8 mg erbumínovej soli perindoprilu (ekvivalentných s 10 mg perindopril-arginínu) (n = 6 110) alebo placebo (n = 6 108).

Populácia v štúdiu mala potvrdenú koronárnu chorobu srdca bez klinických prejavov zlyhávania srdca.

Celkovo 90 % pacientov prekonalo v minulosti infarkt myokardu a/alebo boli po koronárnej revaskularizácii. Väčšine pacientov bol skúšaný produkt pridaný ku konvenčnej liečbe zahŕňajúcej antiagregačné látky, hypolipidemiká a betablokátory.

Hlavné hodnotiace kritérium účinnosti bol kompozit kardiovaskulárnej mortality, nefatálneho infarktu myokardu a/alebo zastavenia srdca s úspešnou resuscitáciou. Liečba 8 mg erbumínovej soli perindoprilu (ekvivalentných s 10 mg perindopril-arginínu) raz denne viedla k významnému absolútnemu zníženiu primárneho cieľového ukazovateľa o 1,9 % (zníženie relatívneho rizika o 20 %, 95 % IS [9,4; 28,6] – p < 0,001).

U pacientov s infarktomyokardu a/alebo revaskularizáciou v anamnéze bolo v porovnaní s placebom pozorované absolútne zníženie primárneho cieľového ukazovateľa o 2,2 %, zodpovedajúce zníženiu relatívneho rizika (RRR) o 22,4 % (95 % IS [12,0; 31,6] – p < 0,001).

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových



orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Skúšanie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirénu k štandardnej liečbe inhibítorom ACE alebo blokátorom receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením, alebo oboma ochoreniami. Skúšanie bolo predčasne ukončené pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirénu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

### *Amlodipín*

Amlodipín je inhibítor vstupu vápnikových iónov z dihydropyridínovej skupiny a inhibuje transmembránový vstup vápnikových iónov do hladkej svaloviny ciev a myokardu.

Mechanizmom antihypertenzného účinku amlodipínu je priamy relaxačný vplyv na hladké svaly ciev. Presný mechanizmus, ktorým amlodipín vyvoláva úľavu príznakov angíny pectoris nie je úplne známy, ale je určený nasledujúcimi dvomi účinkami:

1. Amlodipín dilatuje periférne arterioly a znižuje teda celkovú periférnu rezistenciu (*afterload*), proti ktorej pracuje srdce. Táto menšia záťaž srdca znižuje spotrebu energie v myokarde a potrebu kyslíka.
2. Mechanizmus účinku amlodipínu pravdepodobne tiež zahŕňa aj dilatáciu hlavných koronárnych artérií a koronárnych arteriol. Táto dilatácia zvyšuje dodávku kyslíka myokardu u pacientov so spazmom koronárnych artérií (Prinzmetalova alebo variantná angína pectoris).

U pacientov s hypertenziou vedie dávkovanie jedenkrát denne ku klinicky signifikantnému zníženiu tlaku krvi v ľahu aj v stojí počas celého 24-hodinového intervalu.

U pacientov s angínou pectoris dávkovanie amlodipínu jedenkrát denne predlžuje celkový čas záťaže, časový interval do vzniku anginózných ťažkostí a čas do objavenia sa 1-milimetrovej depresie ST segmentu a znižuje frekvenciu anginózných záchvatov, ako aj potrebu užívania nitroglycerínu.

Amlodipín nie je spojený so žiadnymi metabolickými nežiaducimi účinkami alebo so zmenami v plazmatických hladinách lipidov a je vhodný na použitie u pacientov s astmou, cukrovkou alebo dnou.

Na porovnanie liečby miernej až stredne ťažkej hypertenzie novšími liekmi (amlodipín alebo ACE inhibítor ako liek prvej voľby) a tiazidovými diuretikami sa vykonalo klinické skúšanie s názvom ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial). Neboli zistené žiadne významné rozdiely v kardiovaskulárnych výsledkoch medzi liečbou založenou na amlodipíne a liečbou založenou na tiazidových diuretikách.

### Pediatrická populácia

V štúdií zahŕňajúcej 268 detí vo veku 6-17 rokov s prevažne sekundárnou hypertenziou porovnanie dávok 2,5 mg a 5,0 mg amlodipínu s placebom preukázalo, že obe dávky znižovali systolický krvný tlak vo väčšej miere ako placebo. Rozdiel medzi dvomi úrovňami dávok nebol štatisticky významný.

Dlhodobý účinok amlodipínu na rast, dospievanie a celkový vývoj sa nesledoval. Taktiež sa nestanovovala dlhodobá účinnosť liečby amlodipínom v detstve na zníženie kardiovaskulárnej morbidít a mortality v dospelosti.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rýchlosť a miera absorpcie perindoprilu a amlodipínu z Amlessy nie sú významne rozdielne v porovnaní s rýchlosťou a mierou absorpcie perindoprilu a amlodipínu zo samostatných tabletových foriem.

### Perindopril

#### Absorpcia

Po perorálnom podaní je absorpcia perindoprilu rýchla a maximálna koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 hodiny. Plazmatický polčas perindoprilu je 1 hodina.

Perindopril je prekursor. Dvadsaťsedem percent podanej dávky perindoprilu sa dostane do krvného obehu ako aktívny metabolit perindoprilát. Okrem aktívneho perindoprilátu poskytuje perindopril ďalších päť metabolitov, ktoré sú všetky neaktívne. Maximálna plazmatická koncentrácia perindoprilátu sa dosiahne v priebehu 3 až 4 hodín.

Keďže požitie jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj biodostupnosť, perindopril sa má podávať perorálne v jednorazovej dennej dávke ráno pred jedlom.

Bol dokázaný lineárny vzťah medzi dávkou perindoprilu a jeho expozíciou v plazme.

#### Distribúcia

Distribučný objem neviazaného perindoprilátu je približne 0,2 l/kg. Väzba perindoprilátu na plazmatické bielkoviny je 20 %, prevažne na angiotenzín-konvertujúci enzým, ale je závislá od koncentrácie.

#### Eliminácia

Perindoprilát sa eliminuje močom a konečný polčas neviazanej frakcie je približne 17 hodín, takže rovnovážny stav sa dosiahne v priebehu 4 dní.

#### *Starší ľudia, zlyhávanie srdca, renálne zlyhanie*

Vylučovanie perindoprilátu je znížené u starších osôb, a tiež u pacientov so srdcovým alebo renálnym zlyhávaním (pozri časť 4.2). Preto je súčasťou bežnej lekárskej praxe časté monitorovanie kaliémie a hladín kreatinínu.

#### *Porucha funkcie pečene*

Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

Kinetika perindoprilu je modifikovaná u pacientov s cirhózou: hepatálny klírens pôvodnej molekuly je znížený o polovicu. Množstvo vytvoreného perindoprilátu však nie je znížené, a preto nie je nutná úprava dávkovania (pozri časti 4.2 a 4.4).

### Amlodipín

#### Absorpcia, distribúcia, väzba na plazmatické bielkoviny

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva a vrcholové plazmatické koncentrácie sa dosiahnu v rozpätí 6 – 12 hodín po užití dávky. Absolútna biologická dostupnosť je v rozpätí 64 – 80 %. Distribučný objem je približne 21 l/kg. Štúdie *in vitro* ukázali, že približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu je viazaného na plazmatické bielkoviny.

Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom potravy.

#### Biotransformácia/eliminácia

Terminálny plazmatický polčas eliminácie je v rozpätí 35 – 50 hodín a umožňuje podávanie amlodipínu v jednej dennej dávke. Amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity, pričom 10 % materskej látky a 60 % metabolitov sa vylučuje do moču.

#### *Starší ľudia*

Čas po dosiahnutí vrcholovej plazmatickej koncentrácie amlodipínu je u starších i mladých ľudí podobný. Klírens amlodipínu má tendenciu k zníženiu, čo vedie k zväčšeniu plochy pod krivkou (AUC) a predĺženiu polčasu eliminácie u starších pacientov. Zvýšenie AUC a predĺženie eliminačného polčasu u pacientov

s kongestívnym zlyhávaním srdca boli v rozsahu, ktorý sa očakával vzhľadom na vek skúmanej skupiny pacientov.

#### *Porucha funkcie pečene*

Dostupné sú veľmi obmedzené klinické údaje týkajúce sa podávania amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene. Pacienti s insuficienciou pečene majú znížený klírens amlodipínu, ktorý má za následok predĺženie biologického polčasu a zvýšenie AUC približne o 40 – 60 %.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### *Perindopril*

V štúdiách chronickej perorálnej toxicity (na potkanoch a opiciach) sú cieľovým orgánom obličky s reverzibilným poškodením.

V *in vitro*, ani v *in vivo* štúdiách nebola pozorovaná mutagenita.

Reprodukčné toxikologické štúdie (na potkanoch, myšiach, králikoch a opiciach) nepreukázali žiadne prejavy embryotoxicity alebo teratogenity. Pri inhibítoroch angiotenzín-konvertujúceho enzýmu ako skupine sa však potvrdilo, že vyvolávajú nežiaduce účinky na neskorý vývoj plodu, čo pri hlodavcoch a králikoch vedie k úmrtiu plodu a vrodeným defektom: boli pozorované renálne lézie a zvýšenie peri- a postnatálnej mortality.

V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach nebola pozorovaná karcinogenita. Fertilita nebola poškodená u samcov ani u samic potkanov.

#### *Amlodipín*

##### Karcinogenéza, mutagenéza, poruchy plodnosti

U potkanov a myší, ktorým bol v potrave dva roky podávaný amlodipín, v koncentráciách zabezpečujúcich dennú dávku 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň sa nedokázala karcinogenita. Najvyššia dávka (pre myši, rovnako ako pre potkany dvojnásobok\* maximálnej odporúčanej klinickej dávky 10 mg v mg/m<sup>2</sup> povrchu tela) sa približovala k maximálnej tolerovanej dávke u myší, nie však u potkanov.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadny vplyv lieku na úrovni génov alebo chromozómov.

Reprodukčné štúdie preukázali, že antagonisty vápnika majú u niektorých druhov embryotoxické a/alebo teratogénne účinky, prejavujúce sa najmä ako malformácie distálneho skeletu.

U potkanov, ktorým bol podávaný amlodipín (samcom 64 dní a samiciam 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok maximálnej odporúčanej terapeuticko- dávky u ľudí 10 mg v mg/m<sup>2</sup> povrchu tela) sa neprejavil účinok na fertilitu. V inej štúdii s potkanmi, v ktorej bol počas 30 dní podávaný samcom potkanov amlodipínium-bezylát v dávkach porovnateľných s dávkami u ľudí, prepočítanými na mg/kg, boli zistené pokles plazmatických koncentrácií folikuly stimulujúceho hormónu a testosterónu, ako aj pokles počtu spermii a počtu zreých spermatíd a Sertolihov buniek.

Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach preukázali predĺženie gravidity, predĺžené trvanie pôrodu a pokles počtu prežitých mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších ako je maximálne odporúčané dávkovanie pre ľudí v mg/kg.

\*Prerátané na pacienta s hmotnosťou 50 kg

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

hydrogenuhličitan sodný  
mikrokryštalická celulóza (E460)  
kukuričný škrob, predželatinovaný

sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)  
koloidný oxid kremičitý bezvodý  
stearát horečnatý (E470b)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.  
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 a 100 tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovinsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Amlessa 4 mg/5 mg tablety: 58/0440/11-S  
Amlessa 4 mg/10 mg tablety: 58/0441/11-S  
Amlessa 8 mg/5 mg tablety: 58/0442/11-S  
Amlessa 8 mg/10 mg tablety: 58/0443/11-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 27. júna 2011  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. júla 2018

## **10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE**

08/2022

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv ([www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)).