

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Co-Amlessa 2 mg/5 mg/0,625 mg tablety  
Co-Amlessa 4 mg/5 mg/1,25 mg tablety  
Co-Amlessa 4 mg/10 mg/1,25 mg tablety  
Co-Amlessa 8 mg/5 mg/2,5 mg tablety  
Co-Amlessa 8 mg/10 mg/2,5 mg tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

#### Co-Amlessa 2 mg/5 mg/0,625 mg tablety

Každá tableta obsahuje 2 mg terc-butylamóniovej soli perindoprilu, 5 mg amlodipínu (vo forme bezylátu) a 0,625 mg indapamidu.

#### Co-Amlessa 4 mg/5 mg/1,25 mg tablety

Každá tableta obsahuje 4 mg terc-butylamóniovej soli perindoprilu, 5 mg amlodipínu (vo forme bezylátu) a 1,25 mg indapamidu.

#### Co-Amlessa 4 mg/10 mg/1,25 mg tablety

Každá tableta obsahuje 4 mg terc-butylamóniovej soli perindoprilu, 10 mg amlodipínu (vo forme bezylátu) a 1,25 mg indapamidu.

#### Co-Amlessa 8 mg/5 mg/2,5 mg tablety

Každá tableta obsahuje 8 mg terc-butylamóniovej soli perindoprilu, 5 mg amlodipínu (vo forme bezylátu) a 2,5 mg indapamidu.

#### Co-Amlessa 8 mg/10 mg/2,5 mg tablety

Každá tableta obsahuje 8 mg terc-butylamóniovej soli perindoprilu, 10 mg amlodipínu (vo forme bezylátu) a 2,5 mg indapamidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Co-Amlessa 2 mg/5 mg/0,625 mg: biele až takmer biele oválne bikonvexné tablety s deliacou ryhou na jednej strane s dĺžkou 9 mm. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu na ľahšie prehltnutie a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Co-Amlessa 4 mg/5 mg/1,25 mg: biele až takmer biele okrúhle mierne bikonvexné tablety so skosenými hranami s priemerom 7 mm.

Co-Amlessa 4 mg/10 mg/1,25 mg: biele až takmer biele oválne bikonvexné tablety s deliacou ryhou na jednej strane s dĺžkou 12 mm. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Co-Amlessa 8 mg/5 mg/2,5 mg: biele až takmer biele okrúhle bikonvexné tablety so skosenými hranami s priemerom 9 mm.

Co-Amlessa 8 mg/10 mg/2,5 mg: biele až takmer biele okrúhle bikonvexné tablety s deliacou ryhou na jednej strane so skosenými hranami a s priemerom 9 mm. Deliaci ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Co-Amlessa je indikovaná ako substitučná terapia na liečbu esenciálnej hypertenzie pacientom, ktorí sú už kontrolovaní perindoprilom/indapamidom a amlodipínom podávanými súbežne v rovnakých dávkových hladinách, aké sú v kombinácii.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Fixná kombinácia dávok nie je vhodná ako začiatková terapia.

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

Maximálna odporúčaná dávka Co-Amlessy je 8 mg/10 mg/2,5 mg denne.

#### *Porucha funkcie obličiek a starší ľudia (pozri časti 4.4 a 5.2)*

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

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu (CLcr) < 30 ml/min), je liečba Co-Amlessou kontraindikovaná.

#### Co-Amlessa 8 mg/5 mg/2,5 mg tablety

#### Co-Amlessa 8 mg/10 mg/2,5 mg tablety

Sily 8 mg/5 mg/2,5 mg a 8 mg/10 mg/2,5 mg sú kontraindikované pri závažnej a stredne závažnej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min).

Co-Amlessa sa môže podávať pacientom s CLcr  $\geq$  60 ml/min. U týchto pacientov sa odporúča individuálna titrácia dávky zložkami lieku.

Zmeny v plazmatických koncentráciách amlodipínu nekorelujú so stupňom poruchy funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

#### *Porucha funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2)*

Pri závažnej poruche funkcie pečene je liečba kontraindikovaná.

Pre pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene nebol stanovený dávkovací režim. Preto sa má Co-Amlessa podávať s opatrnosťou.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Co-Amlessy sa u detí a dospievajúcich nestanovovali.

Nie sú dostupné žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Jedna tableta denne ako jedna dávka sa užíva prednostne ráno a pred jedlom.

### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na perindopril alebo na iný inhibítor ACE, na indapamid alebo na iné sulfónamidy, na amlodipín alebo na dihydropyridínové deriváty a na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Angioedém súvisiaci s predchádzajúcou liečbou inhibítormi ACE v anamnéze (pozri časť 4.4).
- Dedičný alebo idiopatický angioedém.

- Závažná hypotenzia.
- Šok (vrátane kardiogénneho šoku).
- Obštrukcia výtoky ľavej srdcovej komory (napr. vysoký stupeň aortálnej stenózy).
- Hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu.
- Závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min).

#### Co-Amlessa 8 mg/5 mg/2,5 mg tablety

#### Co-Amlessa 8 mg/10 mg/2,5 mg tablety

- Sily 8 mg/5 mg/2,5 mg a 8 mg/10 mg/2,5 mg sú kontraindikované pri závažnej a stredne závažnej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min).
- Pečeňová encefalopatia.
- Závažná porucha funkcie pečene.
- Hypokaliémia.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).
- Súbežné používanie Co-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).
- Súbežná liečba sakubitriolom/valsartanom. Liečba Co-Amlessou sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitriolu/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 jedinej funkčnej obličky (pozri časť 4.4).

Z dôvodu nedostatočných terapeutických údajov sa Co-Amlessa tablety nesmú používať:

- u dialyzovaných pacientov,
- u pacientov s neliečeným dekompenzovaným zlyhávaním srdca.

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

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

Neutropénia/agranulocytóza, trombocytopénia a anémia boli hlásené u pacientov užívajúcich ACE inhibítory. 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, u pacientov liečených alopurinolom alebo prokaínamidom, alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak je známa existujúca porucha funkcie obličiek. U niektorých týchto 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) (pozri časti 4.5 a 4.8).

##### *Precitlivosť/angioedém*

U pacientov liečených ACE inhibítormi, vrátane perindoprilu, boli zriedkavo hlásené prípady angioedému tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.8). Toto sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V týchto prípadoch sa musí liečba perindoprilom 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. Pri postihnutí jazyka, hlasiviek alebo hrtana, ktoré môže viesť k obštrukcii dýchacích ciest, musí byť ihneď poskytnutá adekvátne liečba, ktorá môže zahŕňať subkutánne podanie adrenalínu v roztoku 1 : 1 000 (0,3 ml až 0,5 ml) a/alebo opatrenia na zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest.

U černošských pacientov užívajúcich ACE inhibítory bol hlásený početnejší výskyt angioedému v porovnaní s pacientmi iných rás.

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

Intestinálny angioedém bol hlásený zriedkavo u pacientov liečených ACE inhibítormi. Títo pacienti mali bolesti brucha (s nauzeou alebo vracaním alebo bez nich); v niektorých prípadoch bez predchádzajúceho angioedému tváre, pričom hladiny C-1 esterázy boli v norme. Angioedém bol diagnostikovaný vyšetreniami zahŕňajúcimi CT brucha alebo ultrazvuk, alebo pri chirurgickom zákroku a príznaky ustúpili po zastavení podávania ACE inhibítorov. Intestinálny angioedém má byť zaradený do diferenciálnej diagnostiky pacientov s bolesťou brucha užívajúcich ACE inhibítory.

Súbežné užívanie inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika angioedému. Liečba sakubitrilom/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 sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s inhibítormi NEP (napr. racekadotril), inhibítormi mTOR (*mammalian target of rapamycin*, napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou respiračnej funkcie alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) u pacientov, ktorí už užívajú inhibítor ACE, je potrebná opatrnosť.

#### *Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie*

Boli zaznamenané ojedinelé hlásenia o pacientoch, u ktorých sa vyskytli pretrvávajúce, život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie pri užívaní ACE inhibítorov počas desenzibilizačnej liečby jedom blanokrídlavcov (včely, osy). ACE inhibítory sa majú používať s opatrnosťou u alergických pacientov liečených desenzibilizáciou, a je potrebné sa vyhnúť ich užívaniu u tých, ktorí sa podrobujú imunoterapii jedom. Avšak u pacientov vyžadujúcich ACE inhibítory aj desenzibilizáciu sa dá týmto reakciám predísť dočasným prerušením podávania ACE inhibítora najmenej 24 hodín pred liečbou.

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

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

#### *Hemodialyzovaní pacienti*

U pacientov dialyzovaných pomocou vysokoprietokových membrán (napr. AN 69®) a súbežne liečených ACE inhibítormi boli hlásené anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov je potrebné zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.

#### *Primárny aldosteronizmus*

Pacienti s primárnym hyperaldosteronizmom nebudú vo všeobecnosti odpovedať na antihypertenzíva pôsobiace prostredníctvom inhibície systému renín-angiotenzín. Preto sa užívanie tohto lieku neodporúča.

#### *Draslík šetriace lieky, doplnky draslíka alebo náhrady soli s obsahom draslíka*

Zvyčajne sa neodporúča kombinácia perindoprilu a draslík šetriacich liekov, doplnkov draslíka alebo náhrad soli s obsahom draslíka (pozri časť 4.5).

#### *Hepatálna encefalopatia*

*Indapamid*: pri poruche funkcie pečene môžu tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká spôsobiť, najmä v prípade nerovnováhy elektrolytov, hepatálnu encefalopatiu, ktorá môže progredovať do hepatálnej kómy. V tomto prípade sa má podávanie diuretika ihneď ukončiť.

#### *Fotosenzitivita*

Pri tiazidových a tiazidom podobných diuretikách boli hlásené prípady fotosenzitívnych reakcií (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby vyskytnú fotosenzitívne reakcie, odporúča sa zastaviť liečbu. Ak je opätovné podávanie diuretiká považované za nevyhnutné, odporúča sa chrániť obnažené časti tela pred slnkom alebo umelým UVA žiarením.

### *Gravidita a laktácia*

Liečba ACE inhibítormi sa nemá začať počas gravidity. Ak sa pokračovanie liečby inhibítorom ACE nepovažuje za nevyhnutné, pacientky plánujúce graviditu majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený bezpečnostný profil pre použitie v gravidite. Ak sa gravidita potvrdí, liečba inhibítorom ACE má byť ihneď ukončená, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

### *Porucha funkcie obličiek*

V prípade závažnej poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je liečba kontraindikovaná.

#### Co-Amlessa 8 mg/5 mg/2,5 mg tablety

#### Co-Amlessa 8 mg/10 mg/2,5 mg tablety

Sily 8 mg/5 mg/2,5 mg a 8 mg/10 mg/2,5 mg sú kontraindikované pri závažnej a stredne závažnej poruche funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min).

U niektorých hypertenzných pacientov bez predošlých zjavných obličkových lézií, a u ktorých renálne krvné testy potvrdzujú funkčnú renálnu insuficienciu, sa má liečba ukončiť a ak je to možné, znova začať buď nižšou dávkou alebo len jednou zložkou lieku.

U týchto pacientov bude zvyčajná lekárska kontrola zahŕňať časté monitorovanie draslíka a kreatinínu po dvoch týždňoch liečby, a potom každé dva mesiace počas obdobia stabilizovanej liečby.

Renálne zlyhanie bolo hlásené hlavne u pacientov so závažným zlyhávaním srdca alebo so základným renálnym zlyhávaním, vrátane stenózy renálnej artérie.

Liek sa zvyčajne neodporúča v prípade bilaterálnej stenózy renálnych artérií alebo pri jednej funkčnej obličke.

Tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká sú plne účinné len pri normálnej alebo iba miernej poruche funkcie obličiek (hladiny kreatinínu nižšie ako približne 25 mg/l, t. j. 220 μmol/l u dospelých).

U starších ľudí majú byť hodnoty plazmatických hladín kreatinínu upravené pri zohľadnení veku, telesnej hmotnosti a pohlavia podľa Cockcroftovho vzorca:

$CL_{cr} = (140 - \text{vek}) \times \text{telesná hmotnosť} / 0,814 \times \text{plazmatická hladina kreatinínu}$

s: vekom vyjadreným v rokoch

telesnou hmotnosťou v kg

plazmatickou hladinou kreatinínu v mikromol/l.

Tento vzorec platí u starších mužov a pre ženy má byť upravený vynásobením výsledku koeficientom 0,85.

Hypovolémia, ktorá je výsledkom úbytku vody a sodíka vyvolaného diuretikom na začiatku liečby, spôsobuje zníženie glomerulárnej filtrácie. Toto môže viesť k zvýšeniu hladín močoviny a kreatinínu v krvi. Táto prechodná funkčná renálna insuficiencia nemá žiadne nežiaduce následky pre pacientov s normálnou funkciou obličiek, môže však zhoršiť už existujúcu poruchu funkcie obličiek.

U týchto pacientov bude zvyčajná lekárska kontrola zahŕňať monitorovanie draslíka a kreatinínu po dvoch týždňoch liečby, a potom každé dva mesiace počas obdobia stabilizovanej liečby.

### *Hypotenzia a deplécia vody a elektrolytov*

V prípade už existujúcej deplécie sodíka (najmä u osôb, ktorých krvný tlak bol na začiatku nízky, v prípade stenózy renálnej artérie, kongestívneho zlyhávania srdca alebo cirhózy s edémom a ascitom) existuje riziko náhlej hypotenzie. Inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón inhibítorom ACE môže preto spôsobiť, najmä v čase prvého podania a počas prvých dvoch týždňov liečby, náhly pokles krvného tlaku a/alebo zvýšenie plazmatických hladín kreatinínu s prejavom funkčnej renálnej insuficiencie.

Príležitostne, hoci zriedkavo, môže ísť o akútny nástup a čas do nástupu sa môže líšiť.

Preto sa majú systematicky sledovať klinické prejavy deplécie vody a elektrolytov, ktorá môže nastať pri pridruženej epizóde hnačky alebo vracania. U týchto pacientov sa majú pravidelne monitorovať plazmatické elektrolyty.

Výrazná hypotenzia môže vyžadovať podanie intravenózneho infúzie fyziologického roztoku.

Prechodná hypotenzia nie je kontraindikáciou pokračovania liečby. Po opätovnom dosiahnutí uspokojivého krvného objemu a krvného tlaku sa môže liečba znova začať, buď nižšou dávkou alebo len jednou zložkou lieku.

### *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.

### *Renovaskulárna hypertenzia*

Liečba renovaskulárnej hypertenzie je revaskularizácia. Aj napriek tomu môžu byť ACE inhibítory prínosné u tých pacientov s renovaskulárnou hypertenziou, ktorí čakajú na chirurgický zákrok alebo ak tento zákrok nie je možné vykonať.

U pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jedinej funkčnej obličky liečených inhibítormi ACE existuje zvýšené riziko hypotenzie a renálnej insuficiencie (pozri časť 4.3). Liečba diuretikami môže byť prispievajúcim faktorom. Insuficiencia obličiek môže nastať spolu s iba minimálnymi zmenami sérového kreatinínu aj u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie. Ak je Co-Amlessa predpísaná pacientom so známou alebo predpokladanou stenózou renálnej artérie, liečba sa má začať v nemocničnom zariadení nízkou dávkou a majú sa monitorovať renálne funkcie a hladiny draslíka, pretože u niektorých pacientov došlo k vzniku funkčnej renálnej insuficiencie, ktorá sa upravila po zastavení liečby.

#### Co-Amlessa 8 mg/5 mg/2,5 mg tablety

#### Co-Amlessa 8 mg/10 mg/2,5 mg tablety

Liečba silami 8 mg/5 mg/2,5 mg a 8 mg/10 mg/2,5 mg nie je vhodná u pacientov so známou alebo predpokladanou stenózou renálnej artérie, pretože liečba sa má začať v nemocnici nižšou dávkou ako 8 mg/5 mg/2,5 mg alebo 8 mg/10 mg/2,5 mg.

### *Pacienti so známou aterosklerózou*

Riziko hypotenzie existuje u všetkých pacientov, avšak zvláštna opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrálnou cirkulačnou insuficienciou, kedy sa liečba začína nízkou dávkou.

### *Zlyhávanie srdca*

Pacienti so zlyhávaním srdca sa majú liečiť s opatrnosťou.

Liečba betablokátorom u hypertenzných pacientov s koronárnou insuficienciou sa nesmie prerušiť: ACE inhibítory sa má pridať k betablokátoru.

V dlhodobej placebo kontrolovanej štúdii zahŕňajúcej pacientov so závažným zlyhávaním srdca (NYHA trieda III a IV) bol zaznamenaný vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom ako v placebo skupine (pozri časť 5.1). Blokátory vápnikových kanálov, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu v budúcnosti zvýšiť riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality.

### *Aortálna stenóza alebo stenóza mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia*

ACE inhibítory sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s obštrukciou výtokovej časti ľavej komory.

### *Pacienti s diabetom mellitus*

U pacientov s inzulín dependentným diabetom mellitus (spontánna tendencia k zvýšeným hladinám draslíka) sa má liečba začať pod lekárske dozorom so zníženou začiatkovou dávkou. Hladiny glykémie musia byť dôkladne monitorované u diabetických pacientov liečených v minulosti perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom, najmä počas prvého mesiaca liečby inhibítormi ACE (pozri časť 4.5).

### *Kašeľ*

Pri používaní ACE inhibítorov bol hlásený suchý kašeľ. Je charakteristický svojou perzistenciou a vymiznutím po ukončení liečby. V prípade výskytu tohto príznaku sa má uvažovať o iatrogénnej etiológii. Ak sa naďalej uprednostňuje preskripcia ACE inhibítora, môže sa pokračovanie liečby zväziť.

### *Chirurgický zákrok/anestézia*

Inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu môžu v prípade anestézie spôsobiť hypotenziu, najmä ak je podané anestetikum liečivo s hypotenzným potenciálom.

Preto sa odporúča liečbu dlhodobou účinkujúcimi inhibítormi angiotenzín-konvertujúceho enzýmu, ako je perindopril, podľa možnosti prerušiť jeden deň pred chirurgickým zákrokom.

### *Porucha funkcie pečene*

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

Pri poruche funkcie pečene môžu tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká spôsobiť hepatálnu encefalopatiu. Ak k tomu dôjde, podávanie diuretík sa má okamžite ukončiť. Počas amlodipínu je predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie u pacientov s poruchou funkcie pečene; odporúčaná dávka nebola stanovená. Liečba amlodipínom sa má preto začať najnižšou dávkou dávkovacieho režimu a je potrebná zvýšená pozornosť pri začatí liečby a pri zvyšovaní dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene môže byť potrebná pomalá titrácia dávky a dôkladné monitorovanie.

### *Rovnováha vody a elektrolytov*

#### *Hladiny sodíka*

Tieto majú byť skontrolované pred začatím liečby, potom v pravidelných intervaloch. Akákoľvek diuretická liečba môže spôsobiť hyponatriémiu, niekedy s veľmi vážnymi následkami. Pokles hladín sodíka môže byť spočiatku asymptomatický, preto je potrebné pravidelné sledovanie. Sledovanie má byť ešte častejšie u starších ľudí a cirhotických pacientov (pozri časti 4.8 a 4.9).

Hyponatriémia s hypovolémiou môžu spôsobiť dehydratáciu a ortostatickú hypotenziu.

Súbežná strata chloridových iónov môže viesť k sekundárnej kompenzačnej metabolickej alkalóze: incidencia a rozsah účinku sú mierne.

#### *Hyperkaliémia*

Hyperkaliémia bola pozorovaná u niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane perindoprilu. Inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Medzi rizikové faktory vzniku hyperkaliémie patria renálna insuficiencia, zhoršenie renálnej funkcie, vek (> 70 rokov), diabetes mellitus, hypoaldosteronizmus, pridružené udalosti, najmä dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza a súbežné užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén, amilorid), doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka; alebo pacienti užívajúci iné lieky spôsobujúce zvýšenie draslíka v sére (napr. heparín, trimetoprim alebo kotrimoxazol známe aj ako trimetoprim/sulfametoxazol a predovšetkým antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu, kyselina acetylsalicylová  $\geq 3$  g/deň, inhibítory COX-2 a neselektívne NSAID, imunosupresíva ako je cyklosporín alebo takrolimus). Užívanie doplnkov draslíka, draslík šetriacich diuretík alebo soľných náhrad s obsahom draslíka môže hlavne u pacientov s poruchou funkcie obličiek viesť k významnému nárastu draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť vážne, niekedy fatálne arytmie. Ak sa súbežné použitie vyššie uvedených liečiv považuje za potrebné, mali by sa užívať s opatrnosťou a častým sledovaním hladiny draslíka v sére. Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu sa majú používať 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).

### *Hypokaliémia*

Deplécia draslíka s hypokaliémiou je hlavné riziko spojené s tiazidovými a tiazidom príbuznými diuretikami. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové poruchy. Boli hlásené prípady rabdomyolýzy, najmä v súvislosti s výraznou hypokaliémiou. Riziku zníženia hladín draslíka (< 3,4 mmol/l) sa má zabrániť v určitých vysoko rizikových skupinách, ako sú starší ľudia a/alebo podvyživené osoby bez ohľadu na to, či súbežne užívajú viac liekov alebo nie, cirhotickí pacienti s opuchom a ascitom, pacienti s ochorením koronárnych artérií a pacienti so zlyhávaním srdca. V týchto prípadoch hypokaliémia zvyšuje kardiotoxicitu kardioglykozidov a riziko vzniku porúch rytmu.

Riziková sú aj pacienti s predĺženým QT intervalom, či už kongenitálneho alebo iatrogénneho pôvodu. Hypokaliémia ako aj bradykardia, pôsobí ako faktor podporujúci vznik závažných porúch rytmu, obzvlášť *torsades de pointes*, ktoré môžu byť fatálne.

Vo všetkých prípadoch je potrebné častejšie stanovenie hladín draslíka. Prvé vyšetrenie plazmatických hladín draslíka sa má uskutočniť počas prvého týždňa po začatí liečby.

Detekcia hypokaliémie vyžaduje jej korekciu. Hypokaliémia zistená v súvislosti s nízkou koncentráciou horčíka v sére môže byť refraktérna na liečbu, pokiaľ nie je sérový horčík upravený.

### *Horčík v plazme*

Je preukázané, že tiazidy a im podobné diuretiká vrátane indapamidu zvyšujú vylučovanie horčíka močom, čo môže mať za následok hypomagneziémiu (pozri časti 4.5 a 4.8).

### *Hladina vápnika*

Tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká môžu znížiť vylučovanie vápnika močom a spôsobiť mierne a prechodné zvýšenie plazmatických hladín vápnika. Významne zvýšené hladiny vápnika môžu súvisieť s nediagnostikovaným hyperparatyreoidizmom. V takomto prípade má byť pred vyšetrením funkcie prístitných teliesok liečba zastavená.

### *Kyselina močová*

Tendencia k vzniku záchvatov dny môže byť zvýšená u hyperurikemických pacientov.

### *Lítium*

Lítium sa zvyčajne neodporúča pri súbežnej liečbe (pozri časť 4.5).

### *Športovci*

Športovci si majú uvedomiť, že tento liek obsahuje liečivo (indapamid), ktoré môže spôsobiť pozitívnu reakciu v dopingových testoch.

### *Choroidálna efúzia, akútna myopia a sekundárny glaukóm s uzavretým uhlom*

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, tranzientnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Príznaky zahŕňajú nástup zníženej zrakovéj ostrosti alebo bolesť oka a typicky sa vyskytujú v priebehu niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je čo najrýchlejšie prerušiť užívanie lieku. Ak vnútroočný tlak zostane nekontrolovaný, môže byť potrebné zvážiť okamžitú lekársku alebo chirurgickú liečbu. Rizikové faktory pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať v anamnéze prítomnú alergiu na sulfónamid alebo penicilín.

### *Etnické rozdiely*

Rovnako ako ostatné ACE inhibítory, perindopril je zjavne menej účinný v znižovaní krvného tlaku u černochohov ako u ľudí iných rás, pravdepodobne z dôvodu vyššej prevalencie stavov s nízkou hladinou renínu v hypertenznej černošskej populácii.

### *Starší ľudia*

Pred začatím liečby sa majú vyšetriť renálne funkcie a hladiny draslíka.

Začiatková dávka sa následne upraví podľa odpovede krvného tlaku, najmä v prípade deplécie vody a elektrolytov, aby sa zabránilo náhlemu vzniku hypotenzie a zvyšovanie dávky má prebiehať s opatrnosťou (pozri časť 5.2).



### *Pediatrická populácia*

Účinnosť a znášanosť Co-Amlessy u detí a dospievajúcich neboli stanovené.

### Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Údaje z klinických skúšaní preukázali, 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 zvyšujúce riziko angioedému*

Súbežné užívanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože zvyšuje riziko angioedému (pozri časť 4.3 a 4.4). Liečba sakubitrilom/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 sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (pozri časť 4.4).

### *Lieky indukujúce hyperkaliémiu*

Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne zostávajú v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených Co-Amlessou môže vzniknúť hyperkaliémia. Niektoré liečivá alebo terapeutické triedy môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskirén, draselné soli, draslík šetriace diuretiká (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), inhibítory ACE, antagonisty receptorov angiotenzínu II, NSAID, heparíny, imunosupresíva ako sú cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum rovnako ako amilorid. Kombinácia týchto liečiv zvyšuje riziko hyperkaliémie. Preto sa užívanie Co-Amlessy 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.

### Kontraindikované súbežné použitie (pozri časť 4.3)

#### *Aliskirén*

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

#### *Extrakorporálne terapie*

Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi ako je dialýza alebo hemofiltrácia určitými vysokoprietokovými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a nízkodenzitná lipoproteínová aferéza dextránsulfátom zvyšuje riziko závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Ak je táto liečba potrebná, má sa zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo liečiva z inej triedy antihypertenzív.

### Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča

#### *Aliskirén*

U nediabetických pacientov alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa zvyšuje riziko hyperkaliémie, zhoršenia renálnej funkcie a kardiovaskulárnej morbidity a mortality (pozri časť 4.4).

### *Súbežná liečba s inhibítormi ACE a blokátormi receptorov angiotenzínu*

V literatúre sa uvádza, že u pacientov s existujúcim aterosklerotickým ochorením, zlyhávaním srdca alebo diabetom s poškodením koncových orgánov je súbežná liečba inhibítormi ACE a blokátormi angiotenzínových receptorov spojená s vyššou frekvenciou hypotenzie, synkopy, hyperkaliémie a zhoršením funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhávania obličiek) v porovnaní s použitím liečiva pôsobiaceho na systém renín-angiotenzín-aldosterón v monoterapii. Duálna inhibícia (napr. kombináciou inhibítora ACE s antagonistom receptorov angiotenzínu II) sa má obmedziť na individuálne určené prípady s dôkladným monitorovaním funkcie obličiek, hladín draslíka a krvného tlaku (pozri časť 4.4).

### *Estramustín*

Zvýšené riziko nežiaducich účinkov, ako je angioneurotický edém (angioedém).

### *Lítium*

Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE boli hlásené reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity. Použitie perindoprilu v kombinácii s indapamidom spolu s lítiom sa neodporúča, ale ak sa táto kombinácia preukáže ako nutná, má sa starostlivo monitorovať hladina lítia v sére (pozri časť 4.4).

### *Draslík šetriace diuretiká (napr. triamterén, amilorid...), soli s obsahom draslíka*

Môže sa vyskytnúť hyperkaliémia (potenciálne letálna), najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (aditívny hyperkaliemický účinok). Kombinácia perindoprilu sa s vyššie uvedenými liekmi neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je ich súbežné použitie napriek tomu indikované, majú sa používať s opatrnosťou a častým monitorovaním draslíka v sére. Pre použitie spironolaktónu pri zlyhávaní srdca pozri časť „Súbežné použitie vyžadujúce osobitnú opatrnosť“.

### *Súbežné použitie vyžadujúce osobitnú opatrnosť*

#### *Baklofén*

Zosilnenie antihypertenzného účinku. Monitorovanie tlaku krvi a renálnych funkcií a v prípade potreby prispôbenie dávky antihypertenzíva.

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

Ak sa ACE inhibítory podávajú súbežne s nesteroidnými antiflogistikami (t.j. kyselina acetylsalicylová v dávkových režimoch antiflogistik, COX-2 inhibítory a neselektívne NSAID), môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Súbežné použitie ACE inhibítorov a NSAID môže zvýšiť riziko zhoršenia renálnych funkcií, vrátane možného akútneho renálneho zlyhania a zvýšenia draslíka v sére, najmä u pacientov s predošlou nedostatočnou renálnou funkciou. Kombinácia sa má podávať s opatrnosťou, 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.

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

Epidemiologické štúdie naznačujú, že súbežné podávanie inhibítorov ACE a antidiabetík (inzulíny, perorálne hypoglykemiká) môže zosilniť účinok znižujúci hladinu glukózy v krvi s rizikom hypoglykémie. Pravdepodobnosť tohto javu je vyššia počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

#### *Diuretiká nešetriace draslík*

Pacienti užívajúci diuretiká a najmä tí, ktorí majú depléciu objemu a/alebo solí, môžu po začatí liečby inhibítormi ACE zaznamenať nadmerný pokles krvného tlaku. Hypotenzné účinky možno znížiť vysadením diuretika, 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 inhibítormi ACE, v takom prípade sa potom môže znovu začať podávať diuretikum nešetriace draslík, alebo sa má inhibítor ACE začať podávať v nízkej dávke a postupne ju zvyšovať.

*Pri kongestívnom zlyhávaní srdca liečenom diuretikami* sa má inhibítor ACE začať podávať vo veľmi nízkej dávke, podľa možnosti po znížení dávok pridruženého diuretika nešetriaceho draslík. Vo všetkých prípadoch sa musí sledovať funkcia obličiek (hladiny kreatinínu) počas prvých týždňov liečby inhibítorom ACE.

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

Pri eplerenóne alebo spironolaktóne v dávkach 12,5 mg – 50 mg/deň s nízkymi dávkami inhibítora ACE: Pri liečbe zlyhávania srdca triedy II – IV (NYHA) s ejekčnou frakciou < 40 % a predchádzajúcou liečbou inhibítormi ACE a slučkovými diuretikami existuje riziko hyperkaliémie, potenciálne letálnej, najmä v prípade nedodržania preskripčných odporúčaní týkajúcich sa tejto kombinácie. Pred začatím podávania kombinácie skontrolujte neprítomnosť hyperkaliémie a poruchy funkcie obličiek. V prvom mesiaci liečby sa odporúča pozorné sledovanie kaliémie a kreatinémie raz týždenne a následne každý mesiac.

#### *Lieky vyvolávajúce torsades de pointes*

Pre riziko vzniku hypokaliémie sa má indapamid podávať s opatnosťou v kombinácii s liekmi vyvolávajúcimi *torsades de pointes*, ako sú antiarytmiká triedy IA (chinidín, hydrochinidín, dizopyramid); antiarytmiká triedy III (amiodarón, dofetilid, ibutilid, bretýlium, sotalol); niektoré neuroleptiká (chlórpromazín, cyamemazín, levomepromazín, tioridazín, trifluoperazín), benzamidy (amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butyrofenóny (droperidol, haloperidol), iné neuroleptiká (pimozid); iné liečivá ako bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. erytromycín, halofantrín, mizolastín, moxifloxacín, pentamidín, sparfloxacín, i.v. vinkamín, metadón, astemizol, terfenadín. Prevencia nízkych hladín draslíka a v prípade potreby ich úprava: monitorovanie QT intervalu.

#### *Lieky znižujúce hladinu draslíka (amfotericín B (i.v. podanie), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podanie), tetrakozaktid, stimulačné laxatíva)*

Zvýšené riziko hypokaliémie (aditívny účinok). Monitorovanie hladín draslíka a v prípade potreby ich úprava; zvláštna pozornosť je potrebná v prípade liečby kardioglykozidmi. Majú sa používať nestimulačné laxatíva.

#### *Náprstníkové glykozidy*

Hypokaliémia a/alebo hypomagneziémia predisponujú k toxickým účinkom náprstníkových glykozidov. Odporúča sa monitorovanie draslíka a horčíka v plazme a EKG. V prípade potreby sa má liečba upraviť.

#### *Alopurinol*

Súbežná liečba s indapamidom môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivosti na alopurinol.

#### *Súbežné použitie vyžadujúce určitú opatnosť*

#### *Diuretiká šetriace draslík (amilorid, spironolaktón, triamterén)*

Hoci sú racionálne kombinácie u niektorých pacientov užitočné, vždy sa môže vyskytnúť hypokaliémia alebo hyperkaliémia (najmä u pacientov so zlyhávaním obličiek alebo s diabetom). Odporúča sa monitorovať draslík v plazme a EKG a v prípade potreby upraviť liečbu.

#### *Metformín*

Laktátová acidóza vyvolaná metformínom, spôsobená možnou funkčnou renálnou insuficienciou súvisiacou s diuretikami, najmä so slučkovými diuretikami. Nepoužívajte metformín, ak plazmatické hladiny kreatinínu prekročia 15 mg/l (135 µmol/l) u mužov a 12 mg/l (110 µmol/l) u žien.

#### *Jódované kontrastné látky*

V prípade dehydratácie spôsobenej diuretikami existuje zvýšené riziko vzniku akútnej renálnej insuficiencie, najmä ak sú použité vysoké dávky jódovaných kontrastných látok. Pred podaním jódovanej zlúčeniny sa má vykonať rehydratácia.

#### *Vápnik (soli)*

Riziko hyperkalcémie v dôsledku zníženého vylučovania vápnika močom.

### *Cyklosporín*

Riziko zvýšených hladín kreatinínu súvisiace s inapamidom s nezmenenými hladinami cirkulujúceho cyklosporínu, aj pri stavoch bez deplécie solí a vody.

S cyklosporínom a amlodipínom sa nevykonali žiadne štúdie liekových interakcií u zdravých dobrovoľníkov ani v inej populácii s výnimkou pacientov s transplantáciou obličky, kedy sa pozorovali premenlivé zvýšenia minimálnej koncentrácie (v priemere 0 % – 40 %) cyklosporínu. U pacientov s transplantáciou obličky, ktorí užívajú amlodipín, sa má zväziť sledovanie hladín cyklosporínu, a ak je to nutné, majú sa znížiť dávky cyklosporínu.

### *Inhibitory CYP3A4*

Súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, makrolidmi ako sú erytromycín alebo klaritromycín, verapamilom alebo diltiazemom) môže spôsobiť významné zvýšenie expozície amlodipínu, ktoré vedie k zvýšenému riziku hypotenzie. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike sa môže viac prejaviť u starších ľudí. Preto môže byť potrebné klinické sledovanie a úprava dávky.

### *Klaritromycín*

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

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

Pacienti súbežne užívajúci inhibitory mTOR môžu mať zvýšené riziko angioedému (pozri časť 4.4). Inhibitory mTOR sú substráty CYP3A. Amlodipín je slabým inhibítorom CYP3A. Pri súbežnom používaní inhibítorov mTOR môže amlodipín zvýšiť expozíciu inhibítorom mTOR.

### *CYP3A4 indukory*

Pri súbežnom podaní známych induktorov CYP3A4 sa môže plazmatická koncentrácia amlodipínu meniť. Preto sa musí monitorovať krvný tlak a zväziť úprava dávky počas aj po súbežnom podávaní, najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napríklad rifampicínom, *Hypericum perforatum*).

### *Grapefruitová šťava*

Súbežné podávanie grapefruitovej šťavy alebo grapefruitu s amlodipínom sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov môže zvýšiť biodostupnosť, čo vedie k zosilneniu hypotenzného účinku.

### *Dantrolén (infúzia)*

U zvierat sú po i. v. podaní verapamilu a dantrolénu pozorované smrteľné komorové fibrilácie a kardiovaskulárny kolaps. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa u pacientov náchylných k malígnej hypertermii a pri liečbe malígnej hypertermie odporúča vyhnúť súbežnému podávaniu blokátorov vápníkových kanálov, ako je amlodipín.

### *Takrolimus*

Hrozi riziko zvýšenia hladín takrolimu v krvi, ak je podávaný s amlodipínom, ale farmakokinetika tejto interakcie nie je úplne objasnená. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, pri podávaní amlodipínu je u pacientov liečených takrolimom potrebné sledovať hladiny takrolimu v krvi a v prípade potreby upraviť dávky takrolimu.

### *Simvastatín*

Súbežné opakované podávanie dávok 10 mg amlodipínu spolu s 80 mg simvastatínu vyvolalo zvýšenie expozície simvastatínu o 77 % v porovnaní s podávaním samotného simvastatínu. U pacientov liečených amlodipínom sa odporúča obmedziť dávku simvastatínu na 20 mg denne.

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

#### *Antihypertenzíva a vazodilatanciá*

Súbežné užívanie týchto liečiv môže zosilniť hypotenzné účinky perindoprilu. Súbežné užívanie s nitroglycerínom a inými nitrátmi alebo ďalšími vazodilatanciami môže ešte viac znižovať krvný tlak.

#### *Antidepresíva podobné imipramínu (tricyklické), neuroleptiká*

Zosilnený antihypertenzný účinok a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie (prídavný účinok).

#### *Kortikosteroidy (systémové podanie), tetrakozaktid*

Oslabenie antihypertenzného účinku (retencia soli a vody následkom kortikosteroidov).

#### *Iné antihypertenzíva*

Použitie iných antihypertenzných liekov s Co-Amlessou môže vyvolať dodatočný účinok znižujúci krvný tlak.

#### *Alopurinol, cytostatiká alebo imunosupresíva, systémové kortikosteroidy alebo prokaínamid*

Súbežné podávanie s inhibítormi ACE môže viesť k zvýšenému riziku leukopénie (pozri časť 4.4).

#### *Anestetiká*

ACE inhibítory môžu zosilniť hypotenzný účinok určitých anestetík (pozri časť 4.4).

#### *Sympatomimetiká*

Sympatomimetiká môžu oslabiť antihypertenzné účinky ACE inhibítorov.

#### *Zlato*

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

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Co-Amlessa sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity.

Co-Amlessa je kontraindikovaná počas druhého a tretieho trimestra gravidity.

#### *Súvisiace s perindoprilom*

Použitie inhibítorov ACE sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity (pozri časť 4.4).

Použitie inhibítorov ACE 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 sa gravidita potvrdí, terapia inhibítorom ACE sa má okamžite ukončiť a má sa začať alternatívna liečba. Je známe, že expozícia inhibítorom ACE počas druhého a tretieho trimestra vyvoláva u ľudí fetotoxicitu (zníženie renálnej funkcie, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

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

#### *Súvisiace s indapamidom*

Nie sú dostupné údaje alebo len v obmedzenom množstve (menej ako 300 prípadov gravidít) pri užívaní indapamidu gravidnými ženami. Dlhodobé vystavenie účinku tiazidu počas tretieho trimestra gravidity môže znížiť plazmatický objem matky, ako aj uteroplacentárny prietok krvi, čo môže spôsobiť fetoplacentárnu ischémiu a spomalenie rastu.

Štúdie na zvieratách nepreukázali priamy alebo nepriamy škodlivý účinok týkajúci sa reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Okrem toho boli hlásené zriedkavé prípady hypoglykémie a trombocytopenie u novorodencov po vystavení účinku na konci gravidity.

Ako preventívne opatrenie je vhodné vyhnúť sa použitiu indapamidu počas gravidity.

#### *Súvisiace s amlodipínom*

Bezpečnosť amlodipínu u žien sa počas gravidity nestanovovala.

V štúdiách na zvieratách sa pozorovala reprodukčná toxicita pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3).

#### Laktácia

Co-Amlessa sa neodporúča počas dojčenia. Preto je potrebné rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť užívanie Co-Amlessy, pričom sa má vziať do úvahy dôležitosť liečby pre matku.

#### *Súvisiace s perindoprilom*

Pretože nie sú k dispozícii žiadne údaje o používaní perindoprilu počas dojčenia, perindopril sa neodporúča a uprednostňujú sa alternatívne liečby s lepšie stanoveným profilom bezpečnosti počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

#### *Súvisiace s indapamidom*

Nie sú dostatočné údaje o vylučovaní indapamidu/metabolitov do ľudského materského mlieka. Môže sa vyskytnúť precitlivosť na deriváty sulfónamidov, hypokaliémia a jadrový ikterus. Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Indapamid je príbuzný tiazidovým diuretikám, ktoré sa spájajú s poklesom alebo dokonca zastavením tvorby mlieka. Indapamid sa neodporúča počas dojčenia.

#### *Súvisiace s amlodipínom*

Amlodipín sa vylučuje do materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorú dostane dojča, sa odhaduje s interkvartilným rozmedzím 3 – 7 %, maximálne 15 %. Účinok amlodipínu na dojčatá nie je známy. Rozhodnutie, či pokračovať/prerušiť dojčenie alebo pokračovať/prerušiť liečbu amlodipínom, sa má prijať s prihliadnutím na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby amlodipínom pre matku.

#### Fertilita

##### *Súvisiace s perindoprilom a indapamidom*

Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali žiadny účinok na fertilitu u samíc a samcov potkanov (pozri časť 5.3). Nepredpokladajú sa účinky na fertilitu u ľudí.

##### *Súvisiace s amlodipínom*

U niektorých pacientov liečených blokátormi vápnikových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermií. Klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu nie sú dostatočné. V jednej štúdiu na potkanoch boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### a. Súhrn bezpečnostného profilu

Podávanie perindoprilu inhibuje systém renín-angiotenzín-aldosterón a má tendenciu znižovať úbytok draslíka spôsobený indapamidom.

U dvoch percent pacientov liečených 2 mg perindoprilu/0,625 mg indapamidu sa vyskytla hypokaliémia (hladina draslíka < 3,4 mmol/l).

U štyroch percent pacientov liečených 4 mg perindoprilu/1,25 mg indapamidu sa vyskytla hypokaliémia (hladina draslíka < 3,4 mmol/l).

U šesť percent pacientov liečených 8 mg perindoprilu/2,5 mg indapamidu sa vyskytla hypokaliémia (hladina draslíka < 3,4 mmol/l).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie sú:

- pri perindopriľe: závrat, bolesť hlavy, parestézia, dysgeúzia, poruchy videnia, vertigo, tinitus, hypotenzia, kašeľ, dyspnoe, abdominálna bolesť, zápcha, dyspepsia, hnačka, nauzea, vracanie, svrbenie, vyrážka, svalové spazmy a asténia.
- pri indapamide: hypokaliémia, reakcie z precitlivenosti, najmä dermatologické, u ľudí s predispozíciou na alergické a astmatické reakcie a makulopapulárne vyrážky.
- pri amlodipíne: ospalosť, závrat, bolesť hlavy, palpitácie, návaly horúčavy, bolesť brucha, nauzea, opuch členku, edém a únava.

b. Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované počas klinických skúšaní a/alebo po uvedení lieku na trh a sú zoradené podľa nasledujúcich frekvencií výskytu:

- 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 (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia		
		perindopril	indapamid	amlodipín
<i>Infekcie a nákazy</i>	rinitída	veľmi zriedkavé	-	menej časté
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	eozinofília	menej časté*	-	-
	agranulocytóza (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé	-
	aplastická anémia	-	veľmi zriedkavé	-
	pancytopénia	veľmi zriedkavé	-	-
	leukopénia	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	neutropénia (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	-	veľmi zriedkavé
	hemolytická anémia	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé	-
	trombocytopenia (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	anémia (pozri časť 4.4); bola hlásená za špecifických okolností pri inhibítoroch enzýmu konvertujúceho angiotenzín (pacienti po transplantácii obličky, hemodialyzovaní pacienti)	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé	
<i>Poruchy imunitného systému</i>	hypersenzitívnosť (najmä dermatologické reakcie, u ľudí s predispozíciou alergických a astmatických reakcií)	-	časté	veľmi zriedkavé
<i>Poruchy endokrinného systému</i>	Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)	zriedkavé	-	-
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5)	menej časté*	-	-
	hyperkaliémia, reverzibilná po prerušení liečby (pozri časť 4.4)	menej časté*	-	-
	hyponatriémia (pozri časť 4.4)	menej časté*	menej časté	-
	hyperkalcémia	zriedkavé	zriedkavé	-
	hypokaliémia (pozri časť 4.4)	neznáme	časté	-

	hypochlorémia	-	zriedkavé	-
	hypomagneziémia	-	zriedkavé	-
<i>Psychické poruchy</i>	nespavosť	-	-	menej časté
	poruchy nálady	menej časté	-	menej časté
	depresia	menej časté	-	menej časté
	poruchy spánku	menej časté	-	-
	zmätenosť	veľmi zriedkavé	-	zriedkavé
<i>Poruchy nervového systému</i>	závrat	časté	-	časté
	bolesť hlavy	časté	zriedkavé	časté
	tremor	-	-	menej časté
	hypestézia	-	-	menej časté
	parestézia	časté	zriedkavé	menej časté
	zvýšené svalové napätie	-	-	veľmi zriedkavé
	periférna neuropatia	-	-	veľmi zriedkavé
	extrapyramídová porucha	-	-	neznáme
	dysgeúzia	časté	-	menej časté
	somnolencia	menej časté*	-	časté
	synkopa	menej časté*	neznáme	menej časté
	cievna mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárna v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	-	-
možný vznik hepatálnej encefalopatie v prípade hepatálnej insuficiencie (pozri časti 4.3 a 4.4)	-	neznáme	-	
<i>Poruchy oka</i>	poruchy videnia	časté	neznáme	časté
	myopia (pozri časť 4.4)	-	neznáme	-
	rozmazané videnie	-	neznáme	-
	akútny glaukóm s uzavretým uhlom	-	neznáme	-
	choroidálna efúzia	-	neznáme	-
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	vertigo	časté	zriedkavé	-
	tinitus	časté	-	menej časté
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	palpitácie	menej časté*	-	časté
	tachykardia	menej časté*	-	menej časté
	angína pectoris (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	-	-
	arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie, atriálnej fibrilácie)	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé	menej časté
	infarkt myokardu pravdepodobne sekundárny v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	-	veľmi zriedkavé
	torsades de pointes (potenciálne fatálne) (pozri časti 4.4 a 4.5)	-	neznáme	-
<i>Poruchy ciev</i>	návaly horúčavy	zriedkavé	-	časté
	hypotenzia (a prejavy spojené s hypotenziou) (pozri časť 4.4)	časté	veľmi zriedkavé	menej časté
	vaskulitída	menej časté*	-	veľmi zriedkavé
	Raynaudov fenomén	neznáme	-	-
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	kašeľ (pozri časť 4.4)	časté	-	menej časté
	dyspnoe	časté	-	časté
	bronchospazmus	menej časté	-	-
	eozinofilná pneumónia	veľmi zriedkavé	-	-



<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	bolesť brucha	časté	-	časté
	zápcha	časté	zriedkavé	časté
	hnačka	časté	-	časté
	dyspepsia	časté	-	časté
	zmena činnosti čriev	-	-	časté
	nauzea	časté	zriedkavé	časté
	vracanie	časté	menej časté	menej časté
	sucho v ústach	časté	časté	menej časté
	pankreatitída	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	gastritída	-	-	veľmi zriedkavé
	anorexia	časté	časté	-
	hyperplázia d'asienu	-	-	veľmi zriedkavé
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>	hepatitída (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	neznáme	veľmi zriedkavé
	žltáčka	-	-	veľmi zriedkavé
	porucha funkcie pečene	-	veľmi zriedkavé	-
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	Quinckeho edém	-	-	veľmi zriedkavé
	angioedém (pozri časť 4.4)	menej časté	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	pruritus	časté	-	menej časté
	vyrážka	časté	-	menej časté
	makulopapulózne vyrážky	-	časté	-
	urtikária (pozri časť 4.4)	menej časté	veľmi zriedkavé	menej časté
	exantém	-	-	menej časté
	alopécia	-	-	menej časté
	purpura	-	menej časté	menej časté
	zmeny sfarbenia pokožky	-	-	menej časté
	hyperhidróza	menej časté	-	menej časté
	fotosenzitívne reakcie	menej časté*	neznáme	veľmi zriedkavé
	pemfigoid	menej časté*	-	-
	zhoršenie psoriázy	zriedkavé*	-	-
	multiformný erytém	veľmi zriedkavé	-	veľmi zriedkavé
	toxická epidermálna nekrolýza	-	veľmi zriedkavé	neznáme
	exfoliatívna dermatitída	-	-	veľmi zriedkavé
Stevensov-Johnsonov syndróm	-	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé	
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	svalové spazmy	časté	neznáme	časté
	opuch členka	-	-	časté
	možné zhoršenie existujúceho akútneho diseminovaného lupusu erythematosus	menej časté	menej časté	-
	artralgia	menej časté*	-	menej časté
	myalgia	menej časté*	-	menej časté
	svalová slabosť	-	neznáme	-
	rabdomyolýza	-	neznáme	-
	bolesť chrbta	-	-	menej časté
<i>Poruchy obličiek a močovej sústavy</i>	renálna insuficiencia	menej časté	-	-
	akútne zlyhanie obličiek	zriedkavé	veľmi zriedkavé	-
	poruchy močenia, nočné močenie, časté močenie	-	-	menej časté
	anúria/oligúria	zriedkavé	-	-
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	erektilná dysfunkcia	menej časté	menej časté	menej časté
	gynekomastia	-	-	menej časté
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	edém	-	-	veľmi časté
	asténia	časté	-	časté
	bolesť v oblasti hrudníka	menej časté*	-	menej časté

	bolesť	-	-	menej časté
	malátnosť	menej časté*	-	menej časté
	periférny edém	menej časté*	-	veľmi časté
	pyrexia	menej časté*	-	-
	únava	-	zriedkavé	časté
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	zvýšená hladina močoviny v krvi	menej časté*	-	-
	zvýšená hladina kreatinínu v krvi	menej časté*	-	-
	zvýšená hladina bilirubínu v krvi	zriedkavé	-	-
	zvýšenie hepatálnych enzýmov	zriedkavé	neznáme	veľmi zriedkavé**
	znížené hladiny sodíka pri hypovolémii spôsobujúcej dehydratáciu a ortostatickú hypotenziu	neznáme	neznáme	-
	znížený hemoglobín a znížený hematokrit (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	-	-
	zvýšená hladina glukózy v krvi	-	neznáme	veľmi zriedkavé
	zvýšená hladina kyseliny močovej	-	neznáme	-
	predĺžený interval QT na elektrokardiograme (pozri časti 4.4 a 4.5)	-	neznáme	-
	nárast hmotnosti, pokles hmotnosti	-	-	menej časté
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného procesu</i>	pád	menej časté*	-	-

\* Frekvencia vypočítaná z klinických skúšaní pre nežiaduce udalosti zistené zo spontánneho hlásenia.

\*\* väčšinou v súčinnosti s cholestázou

#### *Opis vybraných nežiaducich reakcií*

Počas štúdie fázy II a III porovnávajúcej 1,5 mg a 2,5 mg indapamidu ukázala analýza draslíka v plazme účinok indapamidu závislý od dávky:

- **Indapamid 1,5 mg:** po 4 až 6 týždňoch liečby bol draslík v plazme < 3,4 mmol/l pozorovaný u 10 % pacientov a < 3,2 mmol/l u 4 % pacientov. Po 12 týždňoch liečby bol priemerný pokles draslíka v plazme 0,23 mmol/l.
  - **Indapamid 2,5 mg:** po 4 až 6 týždňoch liečby bol draslík v plazme < 3,4 mmol/l pozorovaný u 25 % pacientov a < 3,2 mmol/l u 10 % pacientov. Po 12 týždňovej liečbe bol priemerný pokles draslíka v plazme 0,41 mmol/l.
- Amlodipín: boli hlásené výnimočné prípady extrapyramídového syndrómu.

#### 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 podozrenie na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

### Kombinácia perindopril/indapamid

#### *Príznaky*

Najpravdepodobnejším nežiaducim účinkom v prípade predávkovania je hypotenzia a možná reflexná tachykardia, niekedy sprevádzaná nauzeou, vracaním, kŕčmi, závratom, ospalosťou, zmätenosťou, oligúriou, ktorá sa môže progredovať do anúrie (v dôsledku hypovolémie). Môžu sa vyskytnúť poruchy solí a vody (nízke hladiny sodíka, nízke hladiny draslíka).

### *Liečba*

Prvé potrebné opatrenia pozostávajú z rýchlej eliminácie požitého lieku gastrickou lavážou a/alebo podaním aktívneho uhlia, s následnou obnovou rovnováhy tekutín a elektrolytov do normálu v špecializovanom zdravotníckom zariadení.

Ak nastane výrazná hypotenzia, dá sa zvládnuť uložením pacienta do polohy ležmo s nižšie položenou hlavou. V prípade potreby môže byť podaná intravenózna infúzia fyziologického roztoku, alebo môže byť použitá iná metóda na doplnenie objemu.

Perindoprilát, aktívna forma perindoprilu, sa dá dialyzovať.

### Amlodipín

U ľudí sú obmedzené skúsenosti s úmyselným predávkovaním amlodipínom.

### *Príznaky*

Dostupné údaje pre amlodipín naznačujú, že silné predávkovanie môže viesť k nadmernej periférnej vazodilatácii a možnej reflexnej tachykardii. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhotrvajúca systémová hypotenzia vrátane/až do šoku s fatálnym koncom.

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.

### *Liečba*

Klinicky významná hypotenzia po predávkovaní amlodipínom si vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podporu vrátane častého monitorovania srdcovej a dýchacej činnosti, zdvihnutie končatín a sledovanie objemu tekutín v cirkulácii a výdaju moču.

Podanie vazokonstringencia môže byť užitočné pri obnovení cievného tonusu a krvného tlaku za predpokladu, že jeho použitie nie je kontraindikované. Na zvrátenie účinkov blokády vápnikových kanálov je vhodné intravenózne podanie glukonátu vápenatého.

V niektorých prípadoch môže byť vhodná gastrická laváž. U zdravých dobrovoľníkov bolo dokázané, že užitie aktívneho uhlia do dvoch hodín od podania 10 mg amlodipínu znižuje absorpciu amlodipínu. Keďže amlodipín sa silne viaže na bielkoviny, dialýza pravdepodobne nebude účinná.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá pôsobiace na renín-angiotenzínový systém, inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín, iné kombinácie, ATC kód: C09BX01

Co-Amlessa je kombinácia terc-butylamóniovej soli perindoprilu, inhibítora enzýmu konvertujúceho angiotenzín, indapamidu, chlorosulfamoylového diuretika a amlodipínu, vápnikového antagonistu. Jej farmakologické vlastnosti vychádzajú z vlastností každého liečiva samostatne, ako aj z aditívneho synergického účinku týchto troch liečiv v kombinácii.

### Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

#### ***Perindopril***

Perindopril je inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE inhibítor), ktorý konvertuje angiotenzín I na angiotenzín II, vazokonstrikčnú látku; okrem toho tento enzým stimuluje sekréciu aldosterónu kôrou nadobličiek a stimuluje degradáciu bradykinínu, vazodilatačnej látky, na neaktívne heptapeptidy.

Toto vedie ku:

- zníženiu sekrécie aldosterónu,
- zvýšeniu plazmatickej aktivity renínu, keďže aldosterón už nezabezpečuje negatívnu spätnú väzbu,

- poklesu celkovej periférnej rezistencie s preferenčným účinkom na cievne riečisko v svale a obličke, bez sprievodnej retencie solí a vody alebo reflexnej tachykardie pri dlhodobej liečbe. Antihypertenzný účinok perindoprilu sa prejavuje aj u pacientov s nízkymi alebo normálnymi koncentraciami renínu.

Perindopril účinkuje prostredníctvom svojho aktívneho metabolitu, perindoprilátu. Ostatné metabolity sú neaktívne.

Perindopril znižuje prácu srdca:

- vazodilatačným účinkom na žily, pravdepodobne spôsobeným zmenami v metabolizme prostaglandínov: zníženie *pre-loadu*,
- znížením celkovej periférnej rezistencie: zníženie *after-loadu*.

Štúdie uskutočnené u pacientov so srdcovou insuficienciou preukázali:

- zníženie plniacich tlakov ľavej a pravej komory,
- zníženie celkovej periférnej cievnej rezistencie,
- zvýšenie srdcového výdaja a zlepšenie kardiálneho indexu,
- zvýšenie regionálneho prietoku krvi v svale.

Výsledky záťažových testov tiež ukázali zlepšenie.

### ***Indapamid***

Indapamid je sulfónamidový derivát s indolovým kruhom, farmakologicky príbuzný s tiazidovou skupinou diuretík. Indapamid inhibuje reabsorpciu sodíka v kortikálnom dilučnom segmente. Zvyšuje vylučovanie sodíka a chloridov močom a v menšom rozsahu aj vylučovanie draslíka a horčíka, čím zvyšuje objem tvoreného moču a pôsobí antihypertenzne.

### ***Amlodipín***

Amlodipín je dihydropyridínový antagonist vápnika (blokátor pomalých kanálov) a inhibuje transmembránový vstup vápníkových iónov do hladkej svaloviny ciev a srdcového svalu. Mechanizmom antihypertenzného účinku amlodipínu je priamy relaxačný účinok na hladké svaly ciev. Presný mechanizmus, ktorým amlodipín vyvoláva úľavu príznakov angíny pectoris nie je úplne známy, ale môžu ho vysvetľovať dva nasledovné účinky:

1. Amlodipín dilatuje periférne arterioly, a tým znižuje celkovú periférnu rezistenciu (afterload), proti ktorej pracuje srdce. Keďže frekvencia srdca ostáva stabilná, táto menšia záťaž srdca znižuje spotrebu energie v myokarde a potrebu kyslíka.
2. Mechanizmus účinku amlodipínu pravdepodobne zahŕňa aj dilatáciu hlavných koronárnych artérií a koronárnych arteriol. Táto dilatácia zvyšuje dodávku kyslíka do myokardu u pacientov s Prinzmetalovou angínou pectoris.

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

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

Podávanie amlodipínu nie je spojené so žiadnymi nepriaznivými metabolickými účinkami, ani zmenami plazmatických lipidov a je vhodné u pacientov s astmou, cukrovkou a dnou.

### **Klinická účinnosť a bezpečnosť**

#### ***Perindopril***

Perindopril je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie: miernej, stredne závažnej, závažnej. Znižuje systolický a diastolický tlak krvi v polohe ležmo aj v stoji. Maximálny antihypertenzný účinok je po podaní jednorazovej dávky medzi 4 a 6 hodinou a pretrváva viac ako 24 hodín.

Stupeň reziduálnej blokády angiotenzín konvertujúceho enzýmu po 24 hodinách je vysoký, približne 80 %. U pacientov, ktorí odpovedajú na liečbu, sa normalizácia krvného tlaku dosahuje po jednom mesiaci a pretrváva bez tachyfyaxie.

Ukončenie liečby nevedie k reaktívnemu vzostupu krvného tlaku, tzv. „rebound efektu“.

Perindopril má vazodilatačné vlastnosti a obnovuje elasticitu hlavných arteriálnych kmeňov, upravuje histomorfometrické zmeny v odporových artériách a redukuje hypertrofiu ľavej srdcovej komory.

V prípade potreby vedie pridanie tiazidového diuretika k aditívnej synergii.

Kombinácia inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu s tiazidovým diuretikom znižuje riziko hypokaliémie spojené s diuretikom samotným.

#### *Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS), údaje z klinických skúšaní*

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 inhibítormi ACE alebo blokátormi 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 placebo a v skupine aliskirénu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

#### **Indapamid**

Indapamid, ako monoterapia, má antihypertenzný účinok, ktorý trvá 24 hodín. Tento účinok nastáva pri dávkach, pri ktorých sú diuretické vlastnosti minimálne.

Jeho antihypertenzný účinok je proporcionálny zlepšeniu arteriálnej poddajnosti a zníženiu celkovej cievnej rezistencie a periférnej cievnej rezistencie arteriol.

Indapamid redukuje hypertrofiu ľavej komory.

Ak sa dávka tiazidového diuretika a tiazidom príbuzného diuretika prekročí, antihypertenzný účinok dosiahne plató, kým nežiaduce účinky ďalej narastajú. Ak je liečba neúčinná, dávka sa nemá zvyšovať. Okrem toho bolo preukázané, že z krátko-, stredne- a dlhodobého hľadiska u hypertenzných pacientov indapamid:

- neovplyvňuje metabolizmus tukov: triglyceridov, LDL-cholesterolu a HDL-cholesterolu,
- neovplyvňuje metabolizmus cukrov, ani u diabetických hypertenzných pacientov.

#### **Amlodipín**

Na porovnanie liečby miernej až stredne závažnej hypertenzie novšími liekmi (amlodipín alebo ACE inhibítor ako liek prvej voľby) s 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.

### ***Perindopril/indapamid***

U hypertenzných pacientov bez ohľadu na vek, vykazuje perindopril/indapamid od dávky závislý antihypertenzný účinok na diastolický a systolický arteriálny tlak v ľahu i v stoji. Tento antihypertenzný účinok trvá 24 hodín. Zníženie krvného tlaku sa dosiahne za menej ako jeden mesiac bez tachyfyaxie; ukončenie liečby nevedie k „rebound efektu“. Počas klinických štúdií viedlo súbežné podávanie perindoprilu a indapamidu k synergii antihypertenzných účinkov v porovnaní s každým liečivom podávaným samostatne.

PICXEL, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, aktívne kontrolovaná štúdia hodnotila účinok kombinácie perindoprilu/indapamidu v porovnaní s monoterapiou enalaprilom na základe hodnotenia hypertrofie ĽK echokardiograficky.

V štúdiu PICXEL boli hypertenzní pacienti s hypertrofiou ĽK (definovanou ako index masy ľavej komory srdca (*left ventricular mass index*, LVMI) > 120 g/m<sup>2</sup> u mužov a > 100 g/m<sup>2</sup> u žien) randomizovaní buď na perindopril 2 mg/indapamid 0,625 mg alebo na enalapril 10 mg jedenkrát denne počas jedného roka. Dávka bola upravená podľa kontroly krvného tlaku, perindopril až na 8 mg a indapamid na 2,5 mg alebo enalapril na 40 mg jedenkrát denne. Len 34 % osôb ostalo liečených dávkou perindopril 2 mg/indapamid 0,625 mg (verzus 20 % s enalaprilom 10 mg).

Na konci liečby sa LVMI znížil signifikantne viac v skupine perindopril/indapamid (-10,1 g/m<sup>2</sup>) v porovnaní so skupinou na enalapril (-1,1 g/m<sup>2</sup>) v celej populácii randomizovaných pacientov.

Medziskupinový rozdiel v zmene LVMI bol -8,3 (95 % IS (-11,5; -5,0), p < 0,0001).

Lepší účinok na LVMI bol dosiahnutý vyššími dávkami kombinácie perindopril/indapamid.

Čo sa týka krvného tlaku, odhadované priemerné medziskupinové rozdiely v randomizovanej populácii boli -5,8 mmHg (95 % IS (-7,9; -3,7), p < 0,0001) pre systolický krvný tlak a -2,3 mmHg (95 % IS (-3,6; -0,9), p = 0,0004) pre diastolický krvný tlak, a to v prospech skupiny perindopril/indapamid.

### Pediatrická populácia

#### ***Perindopril/indapamid***

Nie sú dostupné údaje o užívaní perindoprilu/indapamidu u detí.

#### ***Amlodipín***

V štúdiu, ktorá zahŕňala 268 detí vo veku 6 – 17 rokov s prevažne sekundárnou hypertenziou, porovnanie 2,5 mg dávky a 5,0 mg dávky amlodipínu s placebom ukázalo, že obe dávky v porovnaní s placebom významne znižujú systolický tlak krvi. Rozdiel medzi oboma dávkami nebol štatisticky významný. Dlhodobé účinky amlodipínu na rast, pubertu a vývoj sa neskúmali. Dlhodobá účinnosť liečby amlodipínom v detstve na zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality v dospelosti sa taktiež nestanovila.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### ***Perindopril***

#### Absorpcia

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

Keďže príjem jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj biodostupnosť, terc-butylamóniová soľ perindoprilu sa má podávať perorálne v jednej dennej dávke ráno pred jedlom.

#### Distribúcia

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

#### Biotransformácia

Perindopril je prekursor. 27 % podanej dávky perindoprilu sa dostane do krvného obehu ako aktívny metabolit perindoprilát. Okrem aktívneho perindoprilátu tvorí perindopril ďalších päť metabolitov, ktoré sú všetky neaktívne. Maximálna plazmatická koncentrácia perindoprilátu sa dosiahne v priebehu 3 až 4 hodín.

### Eliminácia

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

### Linearita/nelinearita

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

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší ľudia*

Vylučovanie perindoprilátu je znížené u starších ľudí, a tiež u pacientov so zlyhávaním srdca alebo obličiek.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Úprava dávkovania pri renálnej insuficiencii sa vyžaduje v závislosti od stupňa poruchy funkcie obličiek (klírensu kreatinínu).

#### *V prípade dialýzy*

Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

#### *Cirhóza*

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

### **Indapamid**

#### Absorpcia

Indapamid je z tráviaceho traktu rýchlo a úplne absorbovaný.

Maximálna plazmatická hladina sa u ľudí dosiahne približne jednu hodinu po perorálnom podaní lieku.

#### Distribúcia

Väzba na plazmatické proteíny je 79 %.

#### Biotransformácia/eliminácia

Eliminačný polčas je 14 až 24 hodín (priemer 18 hodín). Opakované podanie nevedie k akumulácii. Vylučovanie je prevažne močom (70 % dávky) a stolicou (22 %) vo forme neaktívnych metabolitov.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie obličiek*

Farmakokinetika indapamidu je u pacientov s renálnou insuficienciou nezmenená.

### **Amlodipín**

#### Absorpcia, distribúcia

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

#### Biotransformácia/eliminácia

Terminálny plazmatický polčas eliminácie je v rozpätí 35 – 50 hodín a umožňuje podávanie amlodipínu jedenkrát denne. Amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity, pričom 60 % podanej dávky sa vylučuje močom, 10 % ako nezmenený amlodipín.

### *Starší ľudia*

Čas po dosiahnutí maximálnej plazmatickej koncentrácie amlodipínu je podobný u starších i mladých ľudí. Klírens amlodipínu u starších pacientov má tendenciu k zníženiu, čo vedie k zväčšeniu plochy pod krivkou (AUC) a predĺženiu polčasu eliminácie. Odporúčaný režim dávkovania je u starších ľudí rovnaký, avšak zvyšovanie dávky má prebiehať s opatrnosťou.

### *Porucha funkcie obličiek*

Farmakokinetika indapamidu je nezmenená u pacientov s renálnou insuficienciou.

### *Porucha funkcie pečene*

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

Tak ako pri všetkých vápnikových antagonistoch, je polčas amlodipínu predĺžený u pacientov s poruchou funkcie pečene.

### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetická štúdia sa uskutočnila u 74 detí s hypertenziou vo veku od 12 mesiacov do 17 rokov (s 34 pacientmi vo veku od 6 do 12 rokov a 28 pacientmi vo veku od 13 do 17 rokov), ktorí dostávali amlodipín v dávkach v rozmedzí 1,25 mg až 20 mg podaných jeden- alebo dvakrát denne. U detí vo veku 6 až 12 rokov bol typický perorálny klírens (CL/F) 22,5 l/h u chlapcov a 16,4 l/h u dievčat a u dospievajúcich vo veku 13 – 17 rokov bol typický perorálny klírens (CL/F) 27,4 l/h u chlapcov a 21,3 l/h u dievčat. U jednotlivcov sa pozoroval veľká variabilita v expozícii. Údaje hlásené u detí mladších ako 6 rokov sú obmedzené.

## **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 vedúce k neskorému vývinu 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.

### ***Indapamid***

Najvyššie dávky podané perorálne rôznym živočíšnym druhom (40- až 8 000-násobok terapeutickú dávku) viedli k zosilneniu diuretických účinkov indapamidu. Hlavné príznaky otravy počas štúdií akútnej toxicity s indapamidom podávaným intravenózne alebo intraperitoneálne súviseli s farmakologickým účinkom indapamidu, t. j. bradypnoe a periférna vazodilatácia.

Testy na mutagénne a karcinogénne účinky indapamidu boli negatívne.

### ***Perindopril/indapamid***

Kombinácia perindopril/indapamid má oproti svojim jednotlivým zložkám mierne zvýšenú toxicitu. Renálne prejavy toxicity sa nezdáajú byť u potkanov potencované. Avšak kombinácia vyvoláva gastrointestinálnu toxicitu u psov a maternotoxicitu u potkanov (v porovnaní s perindoprilom).

Napriek tomu sa tieto nežiaduce účinky prejavili až na úrovni dávok blízkyh hraniciam bezpečnosti v porovnaní s používanými terapeutickými dávkami. Štúdie reprodukčnej toxicity neukázali žiadne prejavy embryotoxicity alebo teratogenity a fertilita nebola narušená.

### ***Amlodipín***

Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach preukázali oneskorený dátum pôrodu, dlhšie trvanie pôrodu



a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

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 terapeutickej dávky u ľudí 10 mg v prepočte na mg/m<sup>2</sup> povrchu tela) sa neprejavil účinok na fertilitu. V inej štúdií na potkanoch, v ktorej bol počas 30 dní podávaný samcom potkanov amlodipínium-bezylát v dávkach porovnateľných s dávkami u ľudí v prepočte na mg/kg, bol zistený pokles plazmatických koncentrácií folikuly stimulujúceho hormónu a testosterónu, ako aj pokles počtu spermii a počtu zreých spermatíd a Sertolihových buniek.

U potkanov a myši, 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 prepočte mg/m<sup>2</sup> povrchu tela) sa približovala k maximálnej tolerovanej dávke u myši, nie však u potkanov.

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

\*Prepočítané na telesnú hmotnosť pacienta 50 kg.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

mikrokryštalická celulóza (E460)  
hexahydrát chloridu vápenatého  
predželatinovaný kukuričný škrob (typ 1500)  
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)  
hydrogénuhličitan sodný  
koloidný oxid kremičitý hydratovaný  
stearát horečnatý (E470b)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Co-Amlessa 4 mg/5 mg/1,25 mg tablety  
Co-Amlessa 4 mg/10 mg/1,25 mg tablety  
Co-Amlessa 8 mg/5 mg/2,5 mg tablety  
Co-Amlessa 8 mg/10 mg/2,5 mg tablety  
3 roky

Co-Amlessa 2 mg/5 mg/0,625 mg tablety  
2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

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

Blister (OPA/Alu/PVC/Alu): 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84 a 90 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 má byť zlikvidovaný 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**

Co-Amlessa 2 mg/5 mg/0,625 mg tablety: 58/0445/13-S  
Co-Amlessa 4 mg/5 mg/1,25 mg tablety: 58/0446/13-S  
Co-Amlessa 4 mg/10 mg/1,25 mg tablety: 58/0447/13-S  
Co-Amlessa 8 mg/5 mg/2,5 mg tablety: 58/0448/13-S  
Co-Amlessa 8 mg/10 mg/2,5 mg tablety: 58/0449/13-S

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

Dátum prvej registrácie: 27. novembra 2013  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. januára 2019

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

12/2022

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