

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Amlessa 2,85 mg/2,5 mg tablety

Amlessa 5,7 mg/5 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Amlessa 2,85 mg/2,5 mg tablety

Každá tableta obsahuje 2,85 mg terc-butylamóniovej soli perindoprilu (zodpovedá 2,38 mg perindoprilu) a 2,5 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu).

Amlessa 5,7 mg/5 mg tablety

Každá tableta obsahuje 5,7 mg terc-butylamóniovej soli perindoprilu (zodpovedá 4,76 mg perindoprilu) a 5 mg amlodipínu (vo forme amlodipínium-bezylátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Amlessa 2,85 mg/2,5 mg tablety

Biele až takmer biele okrúhle mierne bikonvexné tablety so skosenými hranami. Priemer: 5,5 mm.

Amlessa 5,7 mg/5 mg tablety

Biele až takmer biele okrúhle bikonvexné tablety so skosenými hranami a deliacou ryhou na jednej strane. Priemer: 7 mm. Deliacia ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Amlessa je indikovaná na liečbu esenciálnej hypertenzie dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Perorálne použitie.

Amlessa 2,85 mg/2,5 mg je určená na liečbu prvej línie dospelým s arteriálnou hypertenziou.

Odporúčaná začiatková dávka Amlessy je 2,85 mg/2,5 mg jedenkrát denne.

Po najmenej štyroch týždňoch liečby sa dávka môže zvýšiť na 5,7 mg/5 mg jedenkrát denne pacientom, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný Amlessou 2,58 mg/2,5 mg.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2)

Amlessa je kontraindikovaná pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu nižší ako 30 ml/min) (pozri časť 4.3).

Pre pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu medzi 30 ml/min až 60 ml/min) je odporúčaná začiatková dávka Amlessy 2,85 mg/2,5 mg každý druhý deň. Pacienti, ktorých krvný tlak nie je dostatočne kontrolovaný, môžu užívať dávku Amlessy 2,85 mg/2,5 mg jedenkrát denne. Nedostatočne kontrolovaným pacientom môže byť v prípade potreby dávka zvýšená. Bežné lekárske sledovanie zahŕňa monitorovanie kreatinínu a draslíka (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2)

Pri predpisovaní Amlessy pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene je potrebná opatrnosť.

Starší ľudia (pozri časti 4.4 a 5.2)

Účinnosť a bezpečnosť Amlessy u starších ľudí boli stanovené. V závislosti od funkcie obličiek je na začiatku liečby potrebná opatrnosť.

Po začatí liečby má byť sledovaná funkcia obličiek pred zvýšením dávky, najmä u pacientov nad 75 rokov. Bežné lekárske sledovanie má zahŕňať monitorovanie kreatinínu a draslíka.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Amlessy u detí vo veku do 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tableta Amlessy sa má užiť v jednej dávke, prednostne ráno a pred jedlom.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá, na inhibítory ACE, na dihydropyridínové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- závažná porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 4.4),
- anamnéza angioedému súvisiaceho s predchádzajúcou liečbou inhibítorom ACE,
- hereditárny alebo idiopatický angioedém,
- druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6),
- závažná hypotenzia,
- šok, vrátane kardiogénneho šoku,
- obštrukcia výtokovej časti ľavej srdcovej komory (napr. vysoký stupeň aortálnej stenózy),
- hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu,
- súbežné použitie Amlessy s aliskirénom u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1),
- extrakorporálne liečby vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5),
- významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza renálnej artérie jednej funkčnej obličky (pozri časť 4.4.),
- súbežná liečba sakubitrilom/valsartanom. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri tiež časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitné upozornenia

Precitlivenosť/angioedém

Angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana boli zriedkavo hlásené u pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane perindoprilu (pozri časť 4.8). Toto sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V týchto prípadoch sa má liečba Amlessou okamžite prerušiť a začať primerané monitorovanie až do úplného vymiznutia príznakov. V prípadoch, keď 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 prípade postihnutia jazyka, hlasiviek alebo hrtana, čo môže spôsobiť obštrukciu dýchacích ciest, sa má okamžite poskytnúť pohotovostná liečba. Tá môže zahŕňať podanie adrenalínu a/alebo zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest. Pacient má byť pod starostlivým lekárskeym dohľadom do úplného a trvalého vymiznutia príznakov.

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

Intestinálny angioedém bol zriedkavo hlásený u pacientov liečených inhibítormi ACE. 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 inhibítora ACE. Intestinálny angioedém má byť zaradený do diferenciálnej diagnostiky pacientov s bolesťou brucha užívajúcich inhibítory ACE (pozri časť 4.8).

Súbežné užívanie perindoprilu so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované z dôvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému (pozri časti 4.3). Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať podávať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky perindoprilu. Ak je liečba sakubitrilom/valsartanom ukončená, perindopril sa nesmie začať podávať skôr ako po 36 hodinách od poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítora ACE s inhibítormi NEP (napr. racekadotril), inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku vzniku angioedému (napr. opuchu dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začínaní liečby racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) u pacientov, ktorí už užívajú inhibítora ACE, je potrebná opatrnosť. Preto je potrebné starostlivo zhodnotiť prínos/riziko pred začatím liečby inhibítormi NEP (napr. racekadotril) u pacientov užívajúcich perindopril.

Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL)

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

Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie

U pacientov užívajúcich inhibítory ACE počas desenzibilizácie (napr. jedom blanokrídlavcov) boli zaznamenané anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov sa uvedeným reakciám predišlo dočasným vysadením inhibítora ACE, ale po opätovnej expozícii sa tieto reakcie objavili znova.

Hemodialyzovaní pacienti

U pacientov dialyzovaných pomocou vysokoprietokových membrán a súbežne liečených inhibítormi ACE boli hlásené anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov sa má zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej skupiny antihypertenzív.

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. Amlessa sa má užívať s najvyššou opatrnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, imunosupresívnou liečbou, liečbou alopurinolom alebo prokaínamidom, alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov, najmä v prítomnosti už existujúcej poruchy funkcie obličiek. U niektorých týchto pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v niekoľkých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa Amlessa používa u týchto pacientov, odporúča sa pravidelne monitorovať počet leukocytov a pacientov poučiť, aby oznámili akýkoľvek prejav infekcie (napr. bolesť hrdla, horúčka).

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítora ACE, blokátora receptorov angiotenzínu II alebo aliskirénu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženej 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 hyperaldosteronizmom vo všeobecnosti neodpovedajú na antihypertenzíva účinkujúce inhibíciou systému renín-angiotenzín. Preto sa použitie tohto lieku neodporúča.

Gravidita

Liečba Amlessou sa nemá začať počas gravidity. Ak sa nepovažuje pokračovanie v liečbe Amlessou 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 Amlessou sa má ihneď ukončiť a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

Použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek

Amlessa je kontraindikovaná pacientom so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu pod 30 ml/min) (pozri časť 4.3).

Pre pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 ml/min – 60 ml/min) je odporúčaná začiatková dávka Amlessy 2,85 mg/2,5 mg každý druhý deň (pozri časť 4.2). Bežné lekárske sledovanie týchto pacientov zahŕňa monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu (pozri časti 4.4 a 5.2).

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitárnej obličky, ktorí boli liečení inhibítormi ACE, boli pozorované zvýšenia močoviny v krvi a kreatinínu v sére, ktoré boli zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby. Je to pravdepodobné najmä u pacientov s renálnou insuficienciou. Pri súčasnej renovaskulárnej hypertenzii je zvýšené riziko vzniku závažnej hypotenzie a renálnej insuficiencie. U niektorých hypertonikov bez zjavného existujúceho renovaskulárneho ochorenia došlo k zvýšeniu močoviny v krvi a kreatinínu v sére, ktoré boli zvyčajne mierne a prechodné, a to najmä, ak bol perindopril podávaný súbežne s diuretikom. Pravdepodobnejšie sa to môže vyskytnúť u pacientov s existujúcou poruchou funkcie obličiek.

Amlodipín môže byť u pacientov s renálnym zlyhávaním použitý v bežných dávkach. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nekorelujú so stupňom poruchy funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Transplantácia obličky

Liečba Amlessou sa neodporúča pacientom s nedávnou transplantáciou obličky, pretože neexistujú žiadne skúsenosti s podávaním Amlessy týmto pacientom.

Renovaskulárna hypertenzia

Riziko hypotenzie a renálnej insuficiencie je zvýšené u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky liečených inhibítorom ACE (pozri časť 4.3). Liečba diuretikami môže byť prispievajúcim faktorom. Pokles funkcie obličiek sa môže vyskytnúť aj s iba minimálnymi zmenami sérového kreatinínu, dokonca aj u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie.

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene

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

U pacientov s poruchou funkcie pečene je polčas amlodipínu predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie.

Použitie u starších ľudí

U starších ľudí sa má začatie liečby a zvyšovanie dávky vykonávať s opatrnosťou v závislosti od funkcie obličiek. Funkcia obličiek má byť pred zvýšením dávky monitorovaná. Z toho dôvodu má lekárske sledovanie zahŕňať monitorovanie hladín draslíka a kreatinínu (pozri časti 4.2 a 5.2).

Opatrenia pri používaní

Hypertenzná kríza

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

Použitie u pacientov so zlyhávaním srdca

Pacienti so zlyhávaním srdca majú byť liečení s opatrnosťou.

Pacienti s kongestívnym zlyhávaním srdca majú Amlessu užívať s opatrnosťou, pretože amlodipín môže zvýšiť riziko ďalších kardiovaskulárnych príhod a mortality.

Hypotenzia

Inhibitory ACE môžu spôsobiť pokles krvného tlaku. Symptomatická hypotenzia je zriedkavá u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou a pravdepodobnejšie sa môže objaviť u pacientov s hypovolémiou spôsobenou napr. liečbou diuretikami, obmedzením príjmu soli v strave, dialýzou, hnačkou alebo vracaním, alebo u pacientov so závažnou renín-dependentnou hypertenziou (pozri časti 4.5 a 4.8). Pacientom so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie sa musí počas liečby Amlessou dôsledne monitorovať krvný tlak, funkcia obličiek a draslík v sére.

Podobná pozornosť sa vyžaduje u pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých by nadmerný pokles krvného tlaku mohol mať za následok infarkt myokardu alebo cerebrovaskulárnu príhodu.

Ak dôjde k hypotenzii, pacient sa má uložiť do polohy ležmo na chrbte, a ak je to nutné, má dostať intravenóznú infúziu 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 krvný tlak po zväčšení objemu zvýši.

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia

Inhibitory ACE sa majú podávať s opatrnosťou pacientom so stenózou mitrálnej chlopne a obštrukciou výtokovej časti ľavej komory, ako je aortálna stenóza alebo hypertrofická kardiomyopatia.

Rasa

Inhibitory ACE spôsobujú vyššie percento angioedému u pacientov čiernej rasy, ako u pacientov iných rás.

Inhibitory ACE môžu byť menej účinné v znižovaní krvného tlaku 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 užívaní perindoprilu/amlodipínu bol hlásený kašeľ. Tento kašeľ je zvyčajne neproduktívny, pretrvávajúci a ustupuje po ukončení liečby. Kašeľ vyvolaný inhibítorom ACE má byť súčasťou diferenciálnej diagnostiky kašľa.

Chirurgický zákrok/anestézia

U pacientov podstupujúcich chirurgický zákrok, alebo počas anestézie liečivami s hypotenzným účinkom, môže perindopril blokovať sekundárnu tvorbu angiotenzínu II po kompenzačnom uvoľnení renínu. Liečba Amlessou sa má prerušiť jeden deň pred chirurgickým zákrokom. Ak sa vyskytne hypotenzia, ktorá je považovaná za dôsledok tohto mechanizmu, je možné ju korigovať zvýšením cirkulujúceho objemu.

Hyperkaliémia

Zvýšenie draslíka v sére bolo pozorované u niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane perindoprilu. Medzi rizikové faktory vzniku hyperkaliémie patria obličková insuficiencia, zhoršenie

funkcie obličiek, vek (> 70 rokov), diabetes mellitus, pridružené udalosti, najmä dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza a súbežné užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid, samostatne alebo v kombinácii), doplnkov draslíka alebo náhrad solí s obsahom draslíka; alebo užívanie iných liekov spojených so zvýšením draslíka v sére (napr. heparín, iné inhibítory ACE, antagonisty angiotenzínu II, kyselina acetylsalicylová ≥ 3 g/deň, COX-2 inhibítory a neselektívne NSAID, imunosupresíva ako cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim alebo kotrimoxazol známy aj ako trimetoprim/sulfametoxazol a najmä antagonisty aldosterónu). Použitie doplnkov draslíka, draslík šetriacich diuretík, alebo soľných náhrad s obsahom draslíka môže najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek viesť k významnému vzostupu draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť vážne, niekedy fatálne arytmie. Ak sa súbežné užívanie Amlessy a ktoréhokoľvek vyššie uvedeného liečiva považuje za nutné, majú sa užívať s opatrnosťou a častým monitorovaním draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Diabetickí pacienti

U pacientov s diabetom mellitus liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom sa má počas prvého mesiaca liečby Amlessou starostlivo monitorovať glykémia (pozri časť 4.5).

Draslík šetriace diuretiká, doplnky draslíka alebo náhrady solí s obsahom draslíka

Kombinácia Amlessy a draslík šetriacich diuretík, doplnkov draslíka alebo náhrad solí s obsahom draslíka sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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 zvyšujúce riziko vzniku angioedému

Súbežné užívanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože zvyšuje riziko vzniku angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4).

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

Lieky indukujúce hyperkaliémiu

Niektoré lieky alebo terapeutické skupiny môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskirén, soli draslíka, draslík šetriace diuretiká, inhibítory ACE, antagonisty receptorov angiotenzínu II, NSAID, heparíny, imunosupresíva ako cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim a fixná kombinácia so sulfametoxazolom (kotrimoxazol). Kombinácia Amlessy s týmito liekmi zvyšuje riziko hyperkaliémie (pozri časť 4.4). Preto sa užívanie Amlessy v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je súbežné užívanie indikované, majú sa užívať s opatrnosťou a za častého monitorovania draslíka v sére.

Kontraindikované súbežné použitie (pozri časť 4.3)

Aliskirén

U diabetických pacientov alebo pacientov s poruchou funkcie obličiek sa zvyšuje riziko hyperkaliémie, zhoršuje funkcia obličiek a kardiovaskulárna morbidita a mortalita.

Extrakorporálne liečby

Extrakorporálne liečby vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi ako sú dialýza alebo hemofiltrácia určitými vysokoprietokovými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány)

a nízkodenzitná lipoproteínová aferéza dextránsulfátom zvyšujú riziko závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Ak je táto liečba potrebná, má sa zväžiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo liečivo z inej skupiny antihypertenzív.

Sakubitril/valsartan

Súbežné užívanie perindoprilu so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože súbežná inhibícia neprilyzínu (NEP) a ACE môže zvýšiť riziko vzniku angioedému. Sakubitril/valsartan sa nesmie začať podávať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Perindopril sa nesmie začať užívať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča (pozri časť 4.4)

Estramustín

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

Draslík šetriace diuretiká (napr. triamterén, amilorid), draslík (solí)

Hyperkaliémia (potenciálne smrteľná), najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (aditívne hyperkaliemické účinky). ACE inhibítory sa nesmú kombinovať s hyperkaliemizujúcimi liečivami, s výnimkou stavu hypokaliémie.

Kombinácia Amlessy s vyššie uvedenými liekmi sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je ich súbežné použitie aj napriek tomu indikované, majú sa používať s opatnosťou a za častého monitorovania draslíka v sére. Použitie spironolaktónu pri zlyhávaní srdca, pozri nižšie.

Lítium

Počas súbežného podávania lítia a inhibítorov ACE boli hlásené reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity. Použitie Amlessy s lítiom sa neodporúča, ale ak sa preukáže nutnosť tejto kombinácie, majú sa starostlivo monitorovať hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4).

Dantrolén (infúzia)

U zvierat boli po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozorované smrteľné komorové fibrilácie a kardiovaskulárny kolaps v súvislosti s hyperkaliémiou. Pre riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri liečbe malígnej hypertermie vyhli súbežnému podávaniu Amlessy obsahujúcej amlodipín, blokátor vápnikových kanálov.

Súbežné použitie vyžadujúce osobitnú pozornosť

Antidiabetiká (inzulín, perorálne hypoglykemiká)

Epidemiologické štúdie naznačili, že súbežné podávanie inhibítorov ACE a antidiabetík (inzulín, perorálne hypoglykemiká) môže zosilniť účinok na zníženie hladiny glukózy v krvi s rizikom hypoglykémie. Tento jav sa zdá byť pravdepodobnejší počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Baklofén

Zvýšenie antihypertenzného účinku. Monitorovať krvný tlaku a v prípade potreby upraviť dávky antihypertenzíva.

Diuretiká nešetriace draslík

Pacienti užívajúci diuretiká a najmä tí s depléciou objemu a/alebo solí, môžu po začatí liečby inhibítorom ACE zaznamenať nadmerný pokles krvného tlaku. Hypotenzné účinky možno obmedziť prerušením diuretiku, zvýšením objemu alebo príjmu solí pred začatím liečby Amlessou.

Pri arteriálnej hypertenzii, keď predchádzajúca liečba diuretikom mohla spôsobiť depléciu solí/objemu, sa musí pred začatím liečby Amlessou vysadiť diuretikum, v takom prípade sa potom môže znovu použiť diuretikum nešetriace draslík.

Počas niekoľkých prvých týždňov liečby Amlessou sa musí monitorovať funkcia obličiek (hladiny kreatinínu).

Draslík šetriace diuretiká (eplerenón, spironolaktón)

Eplerenón a spironolaktón v dávkach medzi 12,5 mg až 50 mg denne s nízkymi dávkami inhibítorov ACE: Pri liečbe zlyhávania srdca triedy II – IV (NYHA) s ejekčnou frakciou < 40 % a predošlou liečbou inhibítormi ACE a slučkovými diuretikami je riziko hyperkaliémie, potenciálne smrteľnej, najmä v prípade nedodržania preskripčných odporúčaní týkajúcich sa tejto kombinácie.

Pred začatím liečby touto kombináciou skontrolujte absenciu hyperkaliémie a poruchy funkcie obličiek. Dôkladné monitorovanie kaliémie a kreatinínémie sa odporúča v prvom mesiaci liečby raz týždenne na začiatku liečby, a potom raz za mesiac.

Nesteroidné antiflogistiká (NSAID) vrátane aspirínu ≥ 3 g/deň

Ak sa inhibítory ACE podávajú súbežne s nesteroidnými antiflogistikami (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSAID), môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Súbežné užívanie Amlessy a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnych funkcií, vrátane možného 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.

Cyklosporín

Hyperkaliémia môže nastať pri súbežnom užívaní inhibítorov ACE s cyklosporínom. Odporúča sa monitorovať hladiny draslíka v sére.

Heparín

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

Racekadotril

Inhibítory ACE (napr. perindopril) sú známe tým, že spôsobujú angioedém. Toto riziko sa môže zvýšiť, keď sa užívajú spolu s racekadotrilom (liek, ktorý sa užíva pri akútnej hnačke) (pozri časť 4.4).

Inhibítory mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

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

Gliptíny (linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín)

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

CYP3A4 indukory

Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže plazmatická koncentrácia amlodipínu meniť. Preto sa má monitorovať krvný tlak a zväziť úprava dávky pri súbežnom podávaní liečiv, najmä silných induktorov CYP3A4 (napr. rifampicín, ľubovník bodkovaný – *Hypericum perforatum*).

CYP3A4 inhibítory

Súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítory proteáz, azolové antimykotiká, makrolidy ako erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže výrazne zvýšiť expozície amlodipínu. Klinický význam týchto farmakokinetických zmien sa môže prejaviť u starších ľudí. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky Amlessy.

Pacienti užívajúci klaritromycín s amlodipínom majú zvýšené riziko hypotenzie. Pri súbežnom užívaní amlodipínu s klaritromycínom sa odporúča dôkladne sledovať pacientov.

Súbežné použitie vyžadujúce určitú starostlivosť

Antihypertenzíva (ako sú betablokátory) a vazodilatanciá

Súbežné použitie týchto liekov môže zosilniť hypotenzné účinky Amlessy.

Súbežné použitie s nitroglycerínom a inými nitrátmi alebo inými vazodilatanciami môže viesť k ďalšiemu zníženiu krvného tlaku, a preto sa má starostlivo zvážiť.

Tricyklické antidepresíva/antipsychotiká/anestetiká

Súbežné použitie určitých anestetík, tricyklických antidepresív a antipsychotík s Amlessou môže viesť k ďalšiemu zníženiu krvného tlaku.

Sympatomimetiká

Sympatomimetiká môžu oslabiť antihypertenzné účinky Amlessy.

Kortikosteroidy, tetrakozaktid

Oslabenie antihypertenzného účinku (retencia solí a vody spôsobená kortikosteroidmi).

Alfablokátory (prazosín, alfuzosín, doxazosín, tamsulozín, terazosín)

Zvýšený antihypertenzný účinok a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie.

Amifostín

Môže zosilniť antihypertenzný účinok amlodipínu.

Zlato

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

Grapefruit

Podávanie Amlessy s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov môže dôjsť k zvýšeniu biologickej dostupnosti amlodipínu s následným zvýšením jeho účinkov na zníženie krvného tlaku.

Takrolimus

Pri súbežnom podávaní s amlodipínom existuje riziko zvýšených hladín takrolimu v krvi. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, podávanie amlodipínu pacientom liečeným takrolimom vyžaduje monitorovanie hladín takrolimu v krvi a úpravu dávky takrolimu, ak je to vhodné.

Inhibítory mTOR (cieľa rapamycínu u cicavcov)

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

Cyklosporín

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s cyklosporínom a amlodipínom u zdravých dobrovoľníkov alebo v iných populáciách s výnimkou pacientov po transplantácii obličiek, kde boli pozorované premenlivé zvýšenia minimálnej koncentrácie (priemer 0 % – 40 %) cyklosporínu. U pacientov po transplantácii obličiek, ktorí užívajú amlodipín, je potrebné zvážiť monitorovanie hladín cyklosporínu a ak je to nutné, dávka cyklosporínu sa má znížiť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Účinky jednotlivých zložiek tejto kombinácie 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 je potrebné rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo liečbu Amlessou, pričom treba brať do úvahy dôležitosť tejto 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 nutné, 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 sa má okamžite ukončiť a prípadne 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 vykonať ultrazvukovú kontrolu 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 amlodipínom

Bezpečnosť amlodipínu u žien sa počas gravidity nestanovovala.

V štúdiách so zvieratami bola pri vysokých dávkach pozorovaná reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3). Použitie počas gravidity sa odporúča len v prípade, ak nie je bezpečnejšia alternatíva a ak ochorenie samotné predstavuje väčšie riziko pre matku a plod.

Dojčenie

Súvisiace s perindoprilom

Keďže nie sú k dispozícii žiadne údaje o užívaní perindoprilu počas dojčenia, užívanie perindoprilu sa neodporúča a je vhodnejšie použiť alternatívnu liečbu s lepšie stanoveným profilom bezpečnosti počas dojčenia, najmä pri dojčení novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

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. Pri rozhodovaní o pokračovaní/prerúšení dojčenia a o pokračovaní/prerúšení liečby amlodipínom sa majú zvážiť výhody 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 hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermii. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdii na potkanoch boli pozorované vedľajšie účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch perindoprilu/amlodipínu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Perindopril a amlodipín môžu mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa objaví závrat, bolesť hlavy, únava, slabosť alebo nauzea, schopnosť reagovať môže byť znížená. Opatrnosť sa odporúča hlavne na začiatku liečby Amlessou.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil perindoprilu/amlodipínu bol vyhodnotený v 6-mesačnej kontrolovanej štúdií zahŕňajúcej 1 771 pacientov, z ktorých 887 dostávalo perindopril/amlodipín, v 6-týždňovej kontrolovanej štúdií zahŕňajúcej 837 pacientov, z ktorých 279 dostávalo perindopril/amlodipín a v 8-týždňovej placebom kontrolovanej štúdií zahŕňajúcej 1 581 pacientov, z ktorých 249 dostávalo perindopril/amlodipín.

V týchto klinických skúšaní neboli pozorované pri kombinácii liečiv významné nové nežiaduce účinky v porovnaní so známymi účinkami jednotlivých zložiek.

Nasledujúce nežiaduce účinky boli počas klinických skúšaní zistené ako najčastejšie: závrat, kašeľ a edém.

Predtým hlásené nežiaduce účinky lieku z klinických skúšaní a/alebo z postmarketingových skúseností s jednotlivými zložkami perindoprilom a amlodipínom sú uvedené v nasledujúcej tabuľke, pretože sa môžu vyskytnúť aj pri fixnej kombinácii.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Počas liečby perindoprilom/amlodipínom, samotným 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 ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$);
- zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$);
- veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$);
- neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia		
		perindopril/ amlodipín	amlodipín	perindopril
Infekcie a nákazy	rinitída	-	menej časté	veľmi zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému	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
	enzýmovo špecifická hemolytická anémia u pacientov s vrodeným deficitom G-6PDH (pozri časť 4.4)	-	-	veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	hypersenzitivita	-	veľmi zriedkavé	menej časté
Endokrinné poruchy	syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)	-	-	zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	hyperkaliémia (pozri časť 4.4)	menej časté	-	menej časté*
	hyperglykémia	menej časté	veľmi zriedkavé	-
	hyponatriémia	-	-	menej časté*
	hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5)	-	-	menej časté*
Psychické poruchy	zmeny nálad (vrátane úzkosti)	-	menej časté	menej časté

	insomnia	-	menej časté	-
	depresia	-	menej časté	menej časté
	poruchy spánku	-	-	menej časté
	zmätenosť	-	zriedkavé	veľmi zriedkavé
Poruchy nervového systému	závrat (najmä na začiatku liečby)	časté	časté	časté
	bolesť hlavy (najmä na začiatku liečby)	-	časté	časté
	somnolencia (najmä na začiatku liečby)	-	časté	menej časté*
	dysgeúzia	-	menej časté	časté
	parestézia	-	menej časté	časté
	synkopa	-	menej časté	menej časté*
	hypestézia	-	menej časté	-
	tremor	-	menej časté	-
	hypertónia	-	veľmi zriedkavé	-
	periférna neuropatia	-	veľmi zriedkavé	-
	mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárna v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	-	-	veľmi zriedkavé
	extrapyramídová porucha (extrapyramídový syndróm)	-	neznáme	-
	Poruchy oka	poruchy videnia	-	časté
diplopia		-	časté	-
Poruchy ucha a labyrintu	tinitus	-	menej časté	časté
	vertigo	-	-	časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie	-	časté	menej časté*
	tachykardia	-	-	menej časté*
	angína pectoris	-	-	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
Poruchy ciev	začervenanie	-	časté	zriedkavé
	hypotenzia (a účinky súvisiace s hypotenziou)	-	menej časté	časté
	vaskulitída	-	veľmi zriedkavé	menej časté*
	Raynaudov fenomén	-	-	neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	kašeľ	časté	menej časté	časté
	dyspnoe	-	časté	časté
	bronchospazmus	-	-	menej časté
	eozinofilná pneumónia	-	-	veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha	-	časté	časté
	nauzea	-	časté	časté
	vracanie	-	menej časté	časté
	dyspepsia	-	časté	časté
	hnačka	-	časté	časté
	zápcha	-	časté	časté
	porucha činnosti čriev	-	časté	-
	sucho v ústach	-	menej časté	menej časté
	hyperplázia gingívy	-	veľmi zriedkavé	-
pankreatitída	-	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé	

	gastritída	-	veľmi zriedkavé	-
Poruchy pečene a žľazových ciest	hepatitída, žltáčka	-	veľmi zriedkavé	-
	cytolytická alebo cholestatická hepatitída (pozri časť 4.4)	-	-	veľmi zriedkavé
	vyrážka, exantém	-	menej časté	časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	pruritus	-	menej časté	časté
	hyperhidróza	-	menej časté	menej časté
	alopécia	-	menej časté	-
	purpura	-	menej časté	-
	zmeny zafarbenia pokožky	-	menej časté	-
	pemfigoid	-	-	menej časté*
	angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.4).	-	veľmi zriedkavé	menej časté
	urtikária	-	menej časté	menej časté
	fotosenzitívna reakcia	-	veľmi zriedkavé	menej časté*
	multiformný erytém	menej časté	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	Quinckeho edém	-	veľmi zriedkavé	-
	Stevensov-Johnsonov syndróm	-	veľmi zriedkavé	-
	exfoliatívna dermatitída	-	veľmi zriedkavé	-
	toxická epidermálna nekrolýza	-	neznáme	-
	zhoršenie psoriázy	-	-	zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť chrbta	-	menej časté	-
	opuch kĺbov (opuch členkov)	-	časté	-
	svalové kŕče	-	časté	časté
	artralgia, myalgia	-	menej časté	menej časté*
Poruchy obličiek a močových ciest	poruchy močenia, nočné močenie, časté močenie	-	menej časté	-
	zlyhanie obličiek	-	-	menej časté
	akútne zlyhanie obličiek	-	-	zriedkavé
	anúria/oligúria	-	-	zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	erektilná dysfunkcia	-	menej časté	menej časté
	gynekomastia	-	menej časté	-
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	periférny edém	časté	-	menej časté*
	edém	-	veľmi časté	-
	únava	menej časté	časté	-
	asténia	-	časté	časté
	bolesť na hrudníku	-	menej časté	menej časté*
	celková nevoľnosť	-	menej časté	menej časté*
	bolesť	-	menej časté	-
pyrexia	-	-	menej časté*	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	nárast telesnej hmotnosti, pokles telesnej hmotnosti	-	menej časté	-
	zvýšenie urey v krvi	-	-	menej časté*
	zvýšenie kreatinínu v krvi	-	-	menej časté*
	zvýšenie bilirubínu v krvi	-	-	zriedkavé
	zvýšenie pečenej enzýmov	-	veľmi zriedkavé	zriedkavé
	zníženie hemoglobínu a hematokritu	-	-	veľmi zriedkavé
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	pád	-	-	menej časté*

* Frekvencia vypočítaná z klinických skúšaní pre nežiaduce účinky zistené zo spontánnych hlásení

Doplňujúce informácie ku kombinácii perindopril/amlodipín

Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia počas 8 týždňov ukázala, že periférny edém, zistený vedľajší účinok amlodipínu, bol pozorovaný v nižšej miere u pacientov, ktorí dostávali kombináciu perindopril 3,5 mg/amlodipín 2,5 mg ako u tých, ktorí dostávali samotný amlodipín 5 mg (1,6 % a 4,9 %, v uvedenom poradí).

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 perindoprilom/amlodipínom u ľudí.

Sú len obmedzené skúsenosti s úmyselným predávkovaním amlodipínom u ľudí.

Príznaky

Dostupné údaje naznačujú, že rozsiahle predávkovanie môže viesť k nadmernej periférnej vazodilatácii a novej 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 obehú a objemu moču.

Podanie vazokonstrikčného liečiva môže byť užitočné pri obnovení cievného 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.

V niektorých prípadoch môže byť vhodný výplach žalúdka. 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.

Pre perindopril sú dostupné obmedzené údaje o predávkovaní u ľudí. Príznaky spojené s predávkovaním inhibítormi ACE môžu zahŕňať hypotenziu, obehový šok, poruchy elektrolytov, renálne zlyhanie, 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 terapia je indikovaná pri bradykardii rezistentnej na liečbu. Nepretržite sa majú monitorovať vitálne 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

Mechanizmus účinku

Amlesse kombinuje dve antihypertenzívne liečivá s komplementárnym mechanizmom na kontrolu krvného tlaku u pacientov s esenciálnou hypertenziou: amlodipín patrí do liekovej skupiny blokátorov kalciového kanála a perindopril patrí do skupiny inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín.

Kombinácia týchto liečiv má prídavný antihypertenzný účinok.

Farmakodynamické účinky

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 niektoré vedľajšie účinky (napr. kašeľ).

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

Amlodipín

Amlodipín je inhibítor vstupu vápnikových iónov z dihydropyridínovej skupiny (blokátor pomalých kanálov alebo antagonistu vápnikových iónov) a inhibuje transmembránový vstup vápnikových iónov do hladkej svaloviny ciev a myokardu.

Mechanizmom antihypertenzného účinku amlodipínu je priamy relaxačný účinok na hladkú svalovinu ciev. Presný mechanizmus, ktorým amlodipín zmiernuje príznaky angíny pectoris nie je úplne známy, ale znižuje celkovú ischemickú záťaž srdca nasledujúcimi dvoma účinkami:

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Perindopril/amlodipín

V 8-týždňovej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej multifaktoriálnej štúdií s paralelnou skupinou s 1 581 pacientmi s miernou až stredne závažnou hypertenziou, perindopril 3,5 mg/amlodipín 2,5 mg (zodpovedá Amlesse 2,85 mg/2,5 mg) klinicky a štatisticky významne redukoval priemerný systolický/diastolický krvný tlak (STK/DTK) o 22,0/13,6 mmHg v porovnaní s placebom (14,2/9,3 mmHg), perindoprilom 3,5 mg (16,3/9,7 mmHg) a amlodipínom 2,5 mg (16,0/10,3 mmHg) ($p < 0,001$ pre všetky porovnania).

V 6-mesačnej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej štúdií dostávalo 1 774 pacientov s miernou až stredne závažnou hypertenziou buď perindopril 3,5 mg/amlodipín 2,5 mg (zodpovedá Amlesse 2,85 mg/2,5 mg), titrovaný nahor na 7 mg/5 mg (zodpovedá Amlesse 5,7 mg/5 mg) a ďalej na 14 mg/10 mg v kombinácii s indapamidom 1,5 mg, alebo liečebnú stratégiu valsartan/amlodipín (valsartan 80 mg titrovaný nahor na 160 mg až na valsartan/amlodipín 160 mg/5 mg, ďalej titrovaný na 160 mg/10 mg).

Po 3 mesiacoch ukázala liečebná stratégia perindopril/amlodipín klinicky a štatisticky významné zníženie priemerného STK/DTK (25,9/16,9 mmHg) v porovnaní so stratégiou valsartan/amlodipín (23,6/15,5 mmHg) ($p < 0,001$ pre všetky porovnania). Krvný tlak bol kontrolovaný u 56,4 % pacientov liečených stratégiou perindopril/amlodipín *verzus* 49,0 % liečených stratégiou valsartan/amlodipín ($p = 0,002$) a podiel osôb reagujúcich na liečbu bol 87,4 % *verzus* 81,6 %, v uvedenom poradí ($p < 0,001$). Nadradenosť stratégie perindopril/amlodipín nad stratégiou valsartan/amlodipín v znížení krvného tlaku a podiel osôb reagujúcich na liečbu boli pozorované od 1. mesiaca a zachované pri každej návšteve lekára až do 6 mesiacov. Tieto výsledky boli potvrdené 24-hodinovým automatizovaným monitorovaním krvného tlaku vykonaným v podskupine 1 029 pacientov. Po 3 až 6 mesiacoch bol pokles priemerného STK a DTK počas 24 hodín väčší pri stratégii perindopril/amlodipín (15,5/9,4 mmHg a 17/10,4 mmHg, v uvedenom poradí) v porovnaní so stratégiou valsartan/amlodipín (12,7/8,0 mmHg a 14,7/9,2 mmHg, v uvedenom poradí) ($p \leq 0,001$).

V 8-mesačnej otvorenej štúdií následného sledovania s 1 554 pacientmi bol bezpečnostný profil kombinácie perindopril/amlodipín v súlade s bezpečnostnými profilmi perindoprilu a amlodipínu.

V 9-mesačnej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej štúdií dostávalo 3 270 pacientov s miernou až závažnou hypertenziou buď perindopril/amlodipín 3 mg/2,5 mg (zodpovedá Amlesse 2,85 mg/2,5 mg), titrovaný nahor na 7 mg/5 mg (čo zodpovedá Amlesse 5,7 mg/5 mg), 14 mg/5 mg, ďalej na 14 mg/10 mg, alebo liečebnú stratégiu irbesartan/hydrochlórtiazid (irbesartan 150 mg, ďalej irbesartan/hydrochlórtiazid 150 mg/12,5 mg, 300 mg/12,5 mg a 300 mg/25 mg).

Podiel pacientov s kontrolovaným krvným tlakom sa štatisticky významne zvýšil pri každej terapeutickej dávke perindoprilu/amlodipínu počas každej hodnotiacej periódy ($p < 0,001$ do 3 mesiacov a $p \leq 0,003$ do 6 mesiacov).

Po 6 mesiacoch liečby bol priemerný pokles krvného tlaku podobný v skupine perindopril/amlodipín (22,0/10,1 mmHg) ako v skupine irbesartan/hydrochlórtiazid (22,5/9,6 mmHg) pre oba STK ($p = 0,116$) a DTK ($p = 0,050$).

Najčastejšie nežiaduce účinky v klinických skúšaniach boli závrat, kašeľ a edém (pozri časť 4.8).

Nežiaduce účinky hlásené v klinických skúšaniach boli v zhode s tými, ktoré sa očakávajú z bezpečnostného profilu liečiv perindopril a amlodipín.

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.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rýchlosť a miera absorpcie perindoprilu a amlodipínu z kombinácie perindopril/amlodipín nie sú významne odlišné oproti rýchlosti a rozsahu 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. 27 % 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, má sa perindopril podávať perorálne v jednej dennej dávke ráno pred jedlom.

Medzi dávkou perindoprilu a jeho expozíciou v plazme bol dokázaný lineárny vzťah.

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.

Amlodipín

Absorpcia, distribúcia, väzba na plazmatické bielkoviny

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva a vrcholové plazmatické koncentrácie sa dosiahnu za 6 – 12 hodín po užití dávky. Absolútna biologická dostupnosť je v rozmedzí 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 jedla.

Biotransformácia, eliminácia

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

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia (vo veku do 18 rokov)

K dispozícii nie sú žiadne farmakokinetické údaje v pediatrickej populácii.

Starší ľudia

Čas dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších i mladých ľudí je podobný. U starších ľudí má klírens amlodipínu tendenciu k zníženiu, čo vedie k zväčšeniu plochy pod krivkou (AUC) a predĺženiu polčasu eliminácie.

Začatie liečby a zvýšenie dávkovania majú u starších ľudí prebiehať s opatnosťou v závislosti od funkcie obličiek. Vylučovanie perindoprilátu je znížené u starších osôb. Funkcia obličiek sa má pred zvýšením dávkovania monitorovať. Preto bežné lekárske sledovanie zahŕňa monitorovanie kreatinínu a draslíka (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Pre pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 ml/min – 60 ml/min) je odporúčaná začiatková dávka Amlessy 2,85 mg/2,5 mg každý druhý deň (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika amlodipínu nie je významne ovplyvnená poruchou funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný. Eliminácia perindoprilátu je znížená u pacientov so zlyhávaním srdca alebo obličiek. Preto bežné lekárske sledovanie zahŕňa monitorovanie kreatinínu a draslíka (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s ochorením pečene sa má postupovať s opatnosťou (pozri časti 4.2 a 4.4).

Dostupné sú veľmi obmedzené klinické údaje týkajúce sa podávania amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene. Pacienti s insuficienciou pečene majú znížený klírens amlodipínu, čo vedie k predĺženiu biologického polčasu a zvýšeniu AUC približne o 40 – 60 %.

Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min. 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 nutná úprava dávkovania (pozri časti 4.2 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Perindopril/amlodipín

Predklinické skúšanie bezpečnosti preukázalo, že kombinácia perindoprilu a amlodipínu je dobre tolerovaná u potkanov. Výsledky skúmania z 13-týždňovej štúdie perorálnej toxicity u potkanov boli zhodné s výsledkami perindoprilu a amlodipínu, keď sú obe liečivá podávané samostatne. Neboli zistené žiadne nové toxicity alebo zvýšenie závažnosti toxicít, ktoré sa spájajú s jedným alebo druhým liečivom.

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 porušená ani u samcov, ani u samíc potkanov.

Amlodipín

Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach preukázali oneskorený dátum pôrodu, predĺžené trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

Poruchy fertility

Nepreukázal sa žiadny účinok na fertilitu potkanov liečených amlodipínom (samce 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8 násobok* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočte na mg/m² povrchu). V inej štúdií na potkanoch, v ktorej boli samce potkanov liečené amlodipíniom-bezylátom 30 dní dávkou porovnateľnou s dávkou u ľudí vyjadrenou v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, rovnako ako zníženie hustoty spermíí a počtu zreých spermatoblastov a Sertolihho podporných buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v potrave po dobu dvoch rokov v koncentráciách prepočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy jeho karcinogenity. Najvyššia dávka (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobku* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočte na mg/m² povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne s liekom súvisiace účinky na génovej, ani na chromozomálnej úrovni.

* Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydrogenuhličitan sodný
mikrokryštalická celulóza
kukuričný škrob, predželatinovaný
sodná soľ karboxymetylškrobu
koloidný oxid kremičitý bezvodý
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 30 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu fólia): 10, 30, 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

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

KRKA, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Amlessa 2,85 mg/2,5 mg tablety: 58/0299/18-S

Amlessa 5,7 mg/5 mg tablety: 58/0300/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. septembra 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. decembra 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2024

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