

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Amlessa Neo 5 mg/5 mg tablety
Amlessa Neo 5 mg/10 mg tablety
Amlessa Neo 10 mg/5 mg tablety
Amlessa Neo 10 mg/10 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Amlessa Neo 5 mg/5 mg tablety

Každá tableta obsahuje 5 mg perindopril-arginínu (zodpovedá 3,395 mg perindoprilu) a 5 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát).

Amlessa Neo 5 mg/10 mg tablety

Každá tableta obsahuje 5 mg perindopril-arginínu (zodpovedá 3,395 mg perindoprilu) a 10 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát).

Amlessa Neo 10 mg/5 mg tablety

Každá tableta obsahuje 10 mg perindopril-arginínu (zodpovedá 6,79 mg perindoprilu) a 5 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát).

Amlessa Neo 10 mg/10 mg tablety

Každá tableta obsahuje 10 mg perindopril-arginínu (zodpovedá 6,79 mg perindoprilu) a 10 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

Amlessa Neo 5 mg/5 mg tablety

Svetlé hnedasto-žlté okrúhle, bikonvexné tablety s možnými ojedinelými tmavšími škvrkami, so značkou S1 na jednej strane tablety. Rozmer tablety: priemer približne 7 mm.

Amlessa Neo 5 mg/10 mg tablety

Biele alebo takmer biele oválne, bikonvexné tablety so značkou S2 na jednej strane tablety. Rozmery tablety: približne 13 mm x 6 mm.

Amlessa Neo 10 mg/5 mg tablety

Biele alebo takmer biele okrúhle, bikonvexné tablety so značkou S3 na jednej strane tablety. Rozmery tablety: priemer približne 9 mm.

Amlessa Neo 10 mg/10 mg tablety

Svetlé hnedasto-žlté oválne, bikonvexné tablety s možnými ojedinelými tmavšími škvrkami, s deliacou ryhou na jednej strane. Jedna strana oddelená ryhou má značku S a druhá značku 4. Rozmery tablety: približne 12 mm x 7 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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedna tableta denne.
Fixná kombinácia dávok nie je vhodná ako začiatočná terapia.

Ak je potrebná zmena dávkovania, má sa zmeniť dávka Amlessy Neo alebo sa má vykonať individuálnou titráciou jednotlivých zložiek lieku.

Osobitné populácie

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.

Amlessa Neo sa môže podávať pacientom s $CL_{Cr} \geq 60$ ml/min a nie je vhodná pre pacientov s $CL_{Cr} < 60$ ml/min. U týchto pacientov sa odporúča individuálna titrácia dávky jednotlivými zložkami lieku.

Amlodipín užívaný v rovnakých dávkach je rovnako dobre tolerovaný u starších aj mladších pacientov. U starších ľudí sa odporúča bežné dávkovanie, ale zvýšenie dávky má prebiehať opatrne. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nekorelujú so stupňom poruchy funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

Porucha funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2)

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

Pediatrická populácia

Amlessa Neo sa nemá používať u detí a dospievajúcich, pretože účinnosť a znášanlivosť perindoprilu a amlodipínu samotných alebo v kombinácii sa u detí a dospievajúcich nestanovovala.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

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

4.3 Kontraindikácie

Súvisiace s perindoprilom

- Precitlivenosť na perindopril alebo na iný inhibítor ACE.
- Angioedém spojený s predchádzajúcou liečbou inhibítormi ACE v anamnéze.
- Dedičný alebo idiopatický angioedém.
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6).

- Súbežné užívanie Amlessy Neo s liekmi obsahujúcimi aliskirén je kontraindikované u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (pozri časti 4.5 a 5.1).
- Súbežná liečba sakubitriplom/valsartanom (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5).
- Významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza artérie jednej funkčnej obličky (pozri časť 4.4).

Súvisiace s amlodipínom

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

Súvisiace s Amlessou Neo

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

- Precitlivosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všetky upozornenia súvisiace s jednotlivými liečivami uvedené nižšie platia aj pre fixnú kombináciu Amlessa Neo.

Súvisiace s perindoprilom

Osobitné upozornenia

Precitlivosť/angioedém

U pacientov liečených inhibítormi ACE, 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 Amlessou Neo okamžite prerušiť a má sa začať primerané monitorovanie, ktoré má pokračovať až do úplného vymiznutia symptómov. V takých prípadoch, kde sa opuch obmedzil na oblasť tváre a pier, sa stav zvyčajne upravil bez liečby, hoci antihistaminiká boli pri zmiernení príznakov užitočné.

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

U pacientov s anamnézou angioedému nesúvisiaceho s liečbou inhibítormi ACE môže byť riziko angioedému počas užívania inhibítorov ACE zvýšené (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 inhibítorov ACE. Intestinálny angioedém má byť zaradený do diferenciálnej diagnostiky pacientov s bolesťou brucha užívajúcich inhibítory ACE (pozri časť 4.8).

Súbežné užívanie perindoprilu so sakubitriplom/valsartanom je kontraindikované v dôsledku zvýšeného rizika vzniku angioedému (pozri časť 4.3). Liečba sakubitriplom/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 sakubitriplu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Súbežné užívanie inhibítorov ACE s inhibítormi NEP (neprilyzín) (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 respiračnej funkcie 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 inhibítor ACE, je potrebná opatrnosť.

Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL)

Zriedkavo sa u pacientov užívajúcich inhibítory ACE počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) síranom dextransu 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 sa počas desenzibilizačnej liečby (napr. jedom blanokrídlavcov) vyskytli anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov sa týmto reakciám predišlo dočasným prerušením liečby inhibítormi ACE, opäť sa však objavili po ich náhodnom užití.

Neutropénia/agranulocytóza/trombocytopénia/anémia

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

Renovaskulárna hypertenzia

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

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

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

Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa majú často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom vo všeobecnosti neodpovedajú na antihypertenznú liečbu pôsobiacu prostredníctvom inhibície systému renín-angiotenzín. Preto sa používanie tohto lieku neodporúča.

Gravidita

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

Upozornenia pri užívaní

Hypotenzia

Inhibitory ACE môžu spôsobiť pokles tlaku krvi. Symptomatická hypotenzia je zriedkavá u pacientov s nekomplikovanou hypertenziou a s väčšou pravdepodobnosťou k nej môže dôjsť u pacientov s hypovolémiou spôsobenou napr. liečbou diuretikami, obmedzením príjmu soli v strave, dialýzou, hnačkou alebo vracaním, alebo u pacientov so závažnou renín-dependentnou hypertenziou (pozri časti 4.5 a 4.8). U pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie sa musí počas liečby Amlessou Neo dôsledne monitorovať krvný tlak, renálne funkcie a hladiny draslíka v sére.

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

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

Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne/hypertrofická kardiomyopatia

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

Porucha funkcie obličiek

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

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

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

Hepatálne zlyhanie

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

Etnické rozdiely

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

Kašeľ

Pri používaní inhibítorov ACE bol hlásený kašeľ. Tento kašeľ je typicky neproduktívny, pretrvávajúci a ustupuje po ukončení liečby. Kašeľ vyvolaný inhibítorom ACE má byť braný do úvahy pri diferenciálnej diagnostike kašľa.

Chirurgický zákrok/anestézia

U pacientov podstupujúcich chirurgický zákrok, alebo počas anestézie liečivami s hypotenzným účinkom, môže Amlessa Neo blokovať sekundárnu tvorbu angiotenzínu II po kompenzačnom uvoľnení renínu. Liečba 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 hladín draslíka v sére (hyperkaliémia) bolo pozorované u niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE, vrátane perindoprilu. Inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Tento účinok zvyčajne nie je signifikantný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. 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, amilorid), doplnkov draslíka alebo náhrad solí s obsahom draslíka; alebo užívanie iných liekov spôsobujúcich zvýšenie hladiny draslíka v sére (napr. heparín; kotrimoxazol, známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol) a najmä antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu. Užívanie doplnkov draslíka, draslík šetriacich diuretík alebo soľných náhrad s obsahom draslíka môže najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek viesť k významnému zvýšeniu hladiny draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť závažné, niekedy až fatálne arytmie. Pacienti užívajúci inhibítory ACE majú užívať draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu s opatrnosťou a má sa u nich monitorovať hladina draslíka v sére a renálna funkcia. Ak sa súbežné použitie perindoprilu a ktoréhokoľvek z vyššie uvedených liečiv považuje za potrebné, majú sa užívať s opatrnosťou a za častého monitorovania hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

Diabetickí pacienti

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

Súvisiace s amlodipínom

Osobitné upozornenia

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu pri hypertenznej kríze neboli stanovené.

Zlyhávanie srdca

Pacienti so zlyhávaním srdca sa majú liečiť s opatrnosťou.

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

Pacienti s poruchou funkcie pečene

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

Starší pacienti

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

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Súvisiace s Amlessou Neo

Všetky upozornenia týkajúce sa jednotlivých zložiek, ako je vyššie uvedené, sa tiež týkajú fixnej kombinácie Amlessa Neo.

Interakcie

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

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Súvisiace s perindoprilom

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

Lieky zvyšujúce riziko angioedému

Súbežné užívanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože zvyšuje riziko vzniku angioedému (pozri časť 4.3 a 4.4). Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od užitia poslednej dávky perindoprilu. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako po 36 hodinách od užitia poslednej dávky sakubitrilu/valsartanu (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 vyvolávajúce hyperkaliémiu

Hoci hladiny draslíka v sére zvyčajne ostávajú v rámci normálnych hodnôt, u niektorých pacientov liečených Amlessou Neo sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Niektoré lieky alebo terapeutické skupiny 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 cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), keďže je známe, že trimetoprim účinkuje ako draslík šetriace diuretikum rovnako ako amilorid. Kombinácia týchto liečiv zvyšuje riziko hyperkaliémie. Preto sa užívanie Amlessy Neo v kombinácii s vyššie uvedenými liekmi neodporúča. Ak je indikované ich súbežné užívanie, majú sa užívať s opatrnosťou a za častého monitorovania hladiny draslíka v sére.

Kontraindikované súbežné použitie (pozri časť 4.3)

Aliskirén

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

Extrakorporálne terapie

Extrakorporálne terapie 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 zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo liečivo z inej triedy antihypertenzív.

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča (pozri časť 4.4)

Aliskirén

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

Súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptorov angiotenzínu

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

Estramustín

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

Draslík šetriace diuretiká (napr. triamterén, amilorid), draselné soli

Hyperkaliémia (potenciálne letálna), najmä pri poruche funkcie obličiek (aditívne hyperkaliemické účinky). Kombinácia perindoprilu s vyššie uvedenými liekmi sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je ich súbežné užívanie napriek tomu indikované, majú sa užívať opatrne za častého monitorovania hladiny draslíka v sére. Pre užívanie spironolaktónu v prípade zlyhávania srdca, pozri nižšie.

Lítium

Počas súbežného užívania inhibítorov ACE boli hlásené reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity (závažná neurotoxicita). Kombinácia perindoprilu s lítium sa neodporúča. Ak sa ukáže táto kombinácia ako nutná, odporúča sa starostlivo monitorovať hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4).

Súbežné použitie vyžadujúce osobitnú pozornosť

Antidiabetiká (inzulín, perorálne hypoglykemiká)

Epidemiologické štúdie naznačili, že súbežné používanie inhibítorov ACE a antidiabetík (inzulíny, perorálne hypoglykemiká) môže zosilniť účinok znižujúci hladinu glukózy v krvi s rizikom hypoglykémie. Tento jav sa častejšie vyskytuje počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Diuretiká nešetriace draslík

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

Pri arteriálnej hypertenzii, keď predchádzajúca diuretická liečba mohla spôsobiť depléciu solí/objemu, sa musí diuretická liečba ukončiť pred začatím liečby inhibítorom ACE, v tomto 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 diuretickej liečbe kongestívneho zlyhávania srdca sa má inhibítor ACE začať podávať vo veľmi nízkej dávke, podľa možnosti po znížení dávky pridruženého diuretika nešetriaceho draslík.

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

Draslík šetriace diuretiká (eplerenón, spironolaktón)

Pri eplerenóne alebo spironolaktóne v dávkach 12,5 mg – 50 mg/deň a nízkou dávkou inhibítora ACE:

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

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

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

Nesteroidové antiflogistiká (NSAID) vrátane kyseliny acetylsalicylovej ≥ 3 g/deň

Keď sa inhibítory ACE podávajú súbežne s nesteroidovými antiflogistikami (napr. kyselina acetylsalicylová v protizápalovom dávkovacom režime, COX-2 inhibítory a neselektívne nesteroidové antiflogistiká), môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Súbežné používanie inhibítorov ACE a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia renálnej funkcie, vrátane možnosti akútneho renálneho zlyhania, a k zvýšeniu sérových hladín draslíka, najmä u pacientov s existujúcou slabou renálnou funkciou. Táto kombinácia sa má podávať opatrne, najmä u starších ľudí. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zväziť monitorovanie renálnej funkcie po začatí súbežnej liečby, a potom v pravidelných intervaloch.

Súbežné použitie vyžadujúce určitú pozornosť

Sympatomimetiká

Sympatomimetiká môžu oslabiť antihypertenzné účinky inhibítorov ACE.

Zlato

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

Súvisiace s amlodipínom

Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča

Dantrolén (infúzia)

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

Súbežné použitie vyžadujúce osobitnú pozornosť

Induktory CYP3A4

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, najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, ľubovníkom bodkovaným – *Hypericum perforatum*).

Inhibítory CYP3A4

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

Pacienti užívajúci klaritromycín s amlodipínom majú zvýšené riziko vzniku hypotenzie. Pri súbežnom podávaní amlodipínu s klaritromycínom sa odporúča starostlivé sledovanie pacientov.

Súbežné použitie, ktoré je potrebné vziať do úvahy

Hypotenzné účinky amlodipínu sa sčítavajú s hypotenznými účinkami ostatných antihypertenzív.

Takrolimus

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

Inhibitory mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin)

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

Cyklosporín

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

Simvastatín

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

Iné kombinácie

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

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovým džúsom sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov môže zvýšiť biologickú dostupnosť amlodipínu s následným zosilnením hypotenzného účinku.

Súvisiace s Amlessou Neo

Súbežné použitie vyžadujúce osobitnú pozornosť

Baklofén

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

Súbežné použitie, ktoré je potrebné zvážiť

- Antihypertenzíva (ako napr. betablokátory) a vazodilatancia: Súbežné použitie týchto liečiv môže zosilniť hypotenzný účinok perindoprilu a amlodipínu. Súbežné použitie s nitroglycerínom a inými nitrátmi alebo inými vazodilatanciami môže spôsobiť ďalšie zníženie krvného tlaku, a preto je potrebné ho starostlivo zvážiť.
- Kortikosteroidy, tetrakozaktid: oslabenie antihypertenzného účinku (retencia solí a vody spôsobená kortikosteroidmi).
- Alfablokátory (prazosín, alfuzosín, doxazosín, tamsulozín, terazosín): zosilnený antihypertenzný účinok a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie.
- Amifostín: môže zosilniť antihypertenzný účinok amlodipínu.
- Tricyklické antidepresíva/antipsychotiká/anestetiká: zosilnený antihypertenzný účinok a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Berúc do úvahy účinky jednotlivých zložiek tohto kombinovaného lieku na graviditu a laktáciu: Amlessa Neo sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity.

Amlessa Neo je kontraindikovaná počas druhého a tretieho trimestra gravidity. Amlessa Neo sa neodporúča počas dojčenia, preto treba rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť liečbu Amlessou Neo, pričom treba zohľadniť dôležitosť tejto liečby pre matku.

Gravidita

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, liečba inhibítorom ACE sa má okamžite ukončiť a prípadne začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia inhibítorom ACE počas druhého a tretieho trimestra vyvoláva humánnu 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 inhibítory ACE, majú byť starostlivo sledované pre možnosť hypotenzie (pozri časti 4.3 a 4.4).

Súvisiace s amlodipínom

Bezpečnosť amlodipínu u žien sa počas gravidity nestanovovala.

V štúdiách na zvieratách sa pozorovala reprodukčná toxicita pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Použitie počas gravidity sa preto odporúča iba vtedy, ak nie je bezpečnejšia alternatíva, a ak ochorenie samotné predstavuje pre matku a plod zvýšené riziko.

Dojčenie

Súvisiace s perindoprilom

Keďže nie sú k dispozícii žiadne údaje o užívaní perindoprilu počas dojčenia, Amlessa Neo sa neodporúča a uprednostňuje sa alternatívna liečba 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/prerušení dojčenia a o pokračovaní/prerušení liečby amlodipínom sa má zohľadniť prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby amlodipínom pre matku.

Fertilita

Súvisiace s perindoprilom

Nepozoroval sa žiadny účinok na reprodukčnú schopnosť alebo fertilitu.

Súvisiace s amlodipínom

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch Amlessy Neo na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa u pacienta objaví závrat, bolesť hlavy, únava, slabosť alebo nauzea, schopnosť reagovať môže byť znížená. Opatrnosť sa odporúča hlavne na začiatku liečby.

4.8 Nežiaduce účinky

a. Súhrn bezpečnostného profilu

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

b. Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

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

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

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia	
		amlodipín	perindopril
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 pancytopenia (pozri časť 4.4)	-	veľmi zriedkavé
	trombocytopenia (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	hemolytická anémia u pacientov s vrodeným deficitom G-6PDH (pozri časť 4.4)	-	veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	precitlivenosť	veľmi zriedkavé	menej časté
Poruchy endokrinného systému	Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)	-	zriedkavé
Poruchy metabolizmu a výživy	hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5)	-	menej časté*
	hyperkaliémia, reverzibilná po prerušení liečby (pozri časť 4.4)	-	menej časté*
	hyponatriémia	-	menej časté*
	hyperglykémia	veľmi zriedkavé	-
Psychické poruchy	nespavosť	menej časté	-
	zmeny nálady (vrátane úzkosti)	menej časté	menej časté
	depresia	menej časté	menej časté
	poruchy spánku	-	menej časté

Poruchy nervového systému	somnolencia (najmä na začiatku liečby)	časté	-
	závrat (najmä na začiatku liečby)	časté	časté
	bolesť hlavy (najmä na začiatku liečby)	časté	časté
	dysgeúzia	menej časté	časté
	tremor	menej časté	-
	hypostézia	menej časté	-
	parestézia	menej časté	časté
	synkopa	menej časté	menej časté
	stav zmätenosti	zriedkavé	veľmi zriedkavé
	zvýšený svalový tonus	veľmi zriedkavé	-
	periférna neuropatia	veľmi zriedkavé	-
	cievna mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárna v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	-	veľmi zriedkavé
	extrapyramídová porucha (extrapyramídový syndróm)	neznáme	-
	Poruchy oka	porucha zraku	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 (pozri časť 4.4)	-	veľmi zriedkavé
	infarkt myokardu pravdepodobne sekundárny v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie a atriálnej fibrilácie)	menej časté	veľmi zriedkavé
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	dýchavičnosť	časté	časté
	kašeľ	menej časté	časté
	bronchospazmus	-	menej časté
	eozinofilná pneumónia	-	veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hyperplázia gingívy	veľmi zriedkavé	-
	bolesť brucha	časté	časté
	nauzea	časté	časté
	vracanie	menej časté	časté
	dyspepsia	časté	časté
	porucha činnosti čriev	časté	-
	sucho v ústach	menej časté	menej časté
	hnačka	časté	časté
	zápcha	časté	časté
	pankreatitída	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	gastritída	veľmi zriedkavé	-
hepatitída, žltáčka	veľmi zriedkavé	-	

Poruchy pečene a žlčových ciest	cytolytická alebo cholestatická hepatitída (pozri časť 4.4)	-	veľmi zriedkavé
	zvýšenie pečeneových enzýmov (väčšinou v súčinnosti s cholestázou)	veľmi zriedkavé	-
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Quinckeho edém	veľmi zriedkavé	-
	angioedém tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé	menej časté
	multiformný erytém	veľmi zriedkavé	veľmi zriedkavé
	alopécia	menej časté	-
	purpura	menej časté	-
	zmeny sfarbenia pokožky	menej časté	-
	hyperhidróza	menej časté	menej časté
	svrbenie	menej časté	časté
	vyrážka, exantém	menej časté	časté
	urtikária (pozri časť 4.4)	menej časté	menej časté
	fotosenzitívne reakcie	veľmi zriedkavé	menej časté*
	pemfigoid	-	menej časté*
	zhoršenie psoriázy	-	zriedkavé
	Stevensov-Johnsonov syndróm	veľmi zriedkavé	-
	exfoliatívna dermatitída	veľmi zriedkavé	-
toxická epidermálna nekrolýza	neznáme	-	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	opuch kĺbov (opuch členkov)	časté	-
	artralgia	menej časté	menej časté*
	myalgia	menej časté	menej časté*
	svalové kŕče	časté	časté
	bolesť chrbta	menej časté	-
Poruchy obličiek a močových ciest	poruchy močenia, nočné močenie, polakizúria	menej časté	-
	porucha funkcie obličiek	-	menej časté
	akútne zlyhanie obličiek	-	zriedkavé
	anúria/oligúria	-	zriedkavé*
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	erektálna dysfunkcia	menej časté	menej časté
	gynekomastia	menej časté	-
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	edém	veľmi časté	-
	periférny edém	-	menej časté*
	únavu	časté	-
	bolesť na hrudníku	menej časté	menej časté*
	asténia	časté	časté
	bolesť	menej časté	-
	nevoľnosť	menej časté	menej časté*
pyrexia	-	menej časté*	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená telesná hmotnosť, znížená telesná hmotnosť	menej časté	-
	zvýšená hladina močoviny v krvi	-	menej časté*
	zvýšená hladina kreatinínu v krvi	-	menej časté*
	zvýšená hladina bilirubínu v krvi	-	zriedkavé
	zvýšená hladina hepatálnych enzýmov	-	zriedkavé
	zníženie hemoglobínu a hematokritu	-	veľmi zriedkavé
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	pád	-	menej časté*

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Nie sú žiadne informácie o predávkovaní Amlessou Neo 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 možnej reflexnej tachykardii. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhotrvajúca systémová hypotenzia až šok 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 spúšťacími 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 vazokonstrikčnej látky môže byť užitočné pri obnove 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 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.

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.

Perindopril

Mechanizmus účinku

Perindopril je inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín I na angiotenzín II (angiotenzín-konvertujúci enzým, ACE). Tento konvertujúci enzým alebo kináza je exopeptidáza, ktorá umožňuje konverziu angiotenzínu I na vazokonstrikčný angiotenzín II a zároveň štiepi vazodilatačný bradykinín na neaktívny heptapeptid. Inhibícia ACE vedie k poklesu angiotenzínu II v plazme, čo vedie k zvýšenej aktivite plazmatického renínu (inhibíciou negatívnej spätnej väzby uvoľnenia renínu) a zníženej sekrécii aldosterónu. Keďže ACE inaktivuje bradykinín, inhibícia ACE vedie zároveň k zvýšenej aktivite obehového a tkanivového kalikreín-kinínového systému (a tým aj k aktivácii prostaglandínového systému). Je možné, že tento mechanizmus prispieva k účinku ACE inhibítorov na zníženie tlaku krvi a čiastočne je zodpovedný za ich niektoré vedľajšie účinky (napr. kašeľ).

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Hypertenzia

Perindopril je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie: miernej, stredne závažnej, závažnej; znižuje systolický aj diastolický krvný tlak v polohe ležmo aj v stoji.

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

Spravidla sa zvyšuje prietok krvi obličkami, kým rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) sa zvyčajne nemení. Antihypertenzný účinok je maximálny medzi 4 a 6 hodinou po podaní jednorazovej dávky a pretrváva najmenej 24 hodín: účinok v čase minimálnej účinnosti predstavuje približne 87 – 100 % účinku v čase maximálnej účinnosti.

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

Ukončenie liečby nevedie k *rebound* efektu.

Perindopril redukuje hypertrofiu ľavej komory.

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

Pacienti so stabilnou koronárnou chorobou srdca

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

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

Populácia v štúdiu mala potvrdenú koronárnu chorobu srdca bez klinických prejavov zlyhávania srdca. Celkovo 90 % pacientov prekonalo v minulosti infarkt myokardu a/alebo boli po koronárnej revaskularizácii. Väčšine pacientov bol skúšaný produkt pridaný ku konvenčnej liečbe zahŕňajúcej antiagregačné látky, hypolipidemiká a betablokátory.

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

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

Dve rozsiahle randomizované, kontrované 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.

Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) – údaje z klinických skúšaní

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.

Amlodipín

Mechanizmus účinku

Amlodipín je inhibítor vstupu vápnikových iónov z dihydropyridínovej skupiny (blokátor pomalých kanálov alebo antagonistu vápnikových iónov) a inhibuje transmembránový vstup vápnikových iónov do hladkých svalov ciev a srdcového svalu.

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

- 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 zahŕňa aj dilatáciu hlavných koronárnych artérií a koronárnych arteriol. Táto dilatácia zvyšuje dodávku kyslíka myokardu u pacientov so spazmom koronárnych artérií (Prinzmetalova alebo variantná angína pectoris).

U pacientov s hypertenziou vedie dávkovanie jedenkrát denne ku klinicky signifikantnému zníženiu tlaku krvi v ľahu aj v stoji počas celého 24-hodinového intervalu. Vzhľadom k pozvoľnému nástupu účinku nie je podávanie amlodipínu spojené s akútnou hypotenziou.

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pacienti s koronárnou chorobou srdca (Coronary artery disease, CAD)

Účinnosť amlodipínu v prevencii klinických príhod u pacientov s koronárnou chorobou srdca (CAD) sa hodnotila v nezávislej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s 1 997 pacientmi; Porovnanie amlodipínu voči enalaprilu zamerané na zníženie výskytu trombózy (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT). Z týchto pacientov bolo počas 2 rokov 663 liečených amlodipínom v dávkach 5 – 10 mg, 673 pacientov bolo liečených enalaprilom v dávkach 10 – 20 mg a 655 pacientov bolo liečených placebom, popri štandardnej liečbe statínmi, betablokátormi, diuretikami a kyselinou acetylsalicylovou. Najdôležitejšie výsledky týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke 1. Výsledky naznačujú, že liečba amlodipínom sa u pacientov s CAD spájala s menším počtom hospitalizácií následkom angíny pectoris a revaskularizačných výkonov.

Tabuľka 1. Incidencia významných klinických výsledkov pre CAMELOT

Výsledky	Výskyt kardiovaskulárnych príhod, Počet (%)			Pomer rizika (95 % IS)	Hodnota <i>P</i>
	Amlodipín	Placebo	Enalapril		
Primárny cieľový ukazovateľ					
Nežiaduce kardiovaskulárne udalosti	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54 – 0,88)	0,003
Jednotlivé zložky					
Koronárna revaskularizácia	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54 – 0,98)	0,03
Hospitalizácia pre angínu pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41 – 0,82)	0,002
Nefatálny IM	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37 – 1,46)	0,37
Mozgová príhoda alebo TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19 – 1,32)	0,15
Smrť z kardiovaskulárnych príčin	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48 – 12,7)	0,27
Hospitalizácia pre CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14 – 2,47)	0,46
Resuscitované zastavenie srdca	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Novodiagnostikované ochorenie periférnych ciev	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50 – 13,4)	0,24

Skratky: CHF – kongestívne zlyhávanie srdca (congestive heart failure); IS – interval spoľahlivosti; IM – infarkt myokardu; TIA – tranzitórny ischemický atak.

Použitie u pacientov so zlyhávaním srdca

Hemodynamické štúdie a kontrolované klinické skúšania na základe záťažových testov u pacientov so zlyhávaním srdca (trieda NYHA II – IV) preukázali, že amlodipín na základe posúdenia tolerancie fyzickej záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie nespôsobuje klinické zhoršenie stavu.

Placebom kontrolovaná štúdia (PRAISE) navrhnutá na hodnotenie pacientov so zlyhávaním srdca (trieda NYHA II – IV), ktorí užívali digoxín, diuretiká a inhibitory ACE ukázala, že amlodipín nevedie k zvýšeniu rizika mortality alebo kombinovanej mortality a morbidoty pri zlyhávaní srdca.

V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdií s následným sledovaním (PRAISE-2) s amlodipínom u pacientov so zlyhávaním srdca (trieda NYHA III a IV) bez klinických príznakov alebo objektívnych nálezov predpokladanej alebo primárnej ischemickej choroby, na stabilných dávkach inhibitorov ACE, digitálistu a diuretík, amlodipín nemal žiadny vplyv na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tejto istej populácii bol amlodipín spojený so zvýšeným počtom hlásení pľúcneho edému.

Štúdia liečby za účelom prevencie infarktu myokardu (ALLHAT)

Randomizovaná dvojito zaslepená morbiditno-mortalitná štúdia nazvaná Klinické skúšanie zamerané na antihypertenznú a hypolipidemickú liečbu za účelom prevencie infarktu myokardu (ALLHAT, Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) bola vykonaná na porovnanie terapie novšími liekmi: amlodipínom 2,5 – 10 mg/deň (blokátor vápnikových kanálov) alebo lizinoprilom 10 – 40 mg/deň (inhibitor ACE) ako liekov prvej voľby s liečbou tiazidovým diuretikom, chlortalidónom 12,5 – 25 mg/deň pri miernej až stredne závažnej hypertenzii.

Celkovo bolo randomizovaných 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších, ktorí pokračovali v liečbe v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor koronárnej choroby srdca vrátane predchádzajúceho infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody > 6 mesiacov

pred zaradením alebo dokumentované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (celkovo 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanú pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenie cigariet v súčasnosti (21,9 %).

V primárnom cieľovom ukazovateli nebol významný rozdiel medzi liečbou amlodipínom a chlórthalidónom: RR 0,98 (95 % IS [0,90 – 1,07] p = 0,65). Medzi sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi bola incidencia zlyhávania srdca významne vyššia (súčasť zloženého kardiovaskulárneho cieľového ukazovateľa) v skupine amlodipínu oproti chlórthalidónu (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38 (95 % IS [1,25 – 1,52] p < 0,001). Nebol však žiadny významný rozdiel v mortalite z akejkoľvek príčiny medzi liečbou amlodipínom a chlórthalidónom: RR 0,96 (95 % IS [0,89 – 1,02] p = 0,20).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Perindopril

Absorpcia

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

Perindopril je prekursor. 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 príjem jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj biodostupnosť, perindopril-arginín sa má podávať perorálne v jednej dennej dávke ráno pred jedlom.

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

Distribúcia

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

Eliminácia

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

Starší ľudia, zlyhávanie srdca, renálne zlyhanie

Vylučovanie perindoprilátu je znížené u starších ľudí a tiež u pacientov so zlyhávaním srdca alebo obličiek (pozri časť 4.2), preto je súčasťou bežnej lekárskej praxe časté monitorovanie kaliémie a hladín kreatinínu.

Porucha funkcie pečene

Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

Kinetika perindoprilu je modifikovaná u pacientov s cirhózou: hepatálny klírens 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).

Amlodipín

Absorpcia, distribúcia, väzba na plazmatické bielkoviny

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

Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom 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.

Starší ľudia

Čas po dosiahnutí vrcholovej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších i mladých ľudí je podobný. Klírens amlodipínu má tendenciu k zníženiu, čo vedie k zväčšeniu plochy pod krivkou (AUC) a predĺženiu polčasu eliminácie u starších pacientov. Zvýšenie AUC a predĺženie eliminačného polčasu u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca boli v rozsahu, ktorý sa očakával vzhľadom na vek skúmanej skupiny pacientov.

Porucha funkcie pečene

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Perindopril

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

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

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

Fertilita nebola poškodená u samcov ani u samic potkanov.

V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach nebola pozorovaná karcinogenita.

Amlodipín

Reprodukčná toxikológia

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

Poruchy plodnosti

U potkanov, ktorým bol podávaný amlodipín (samcom 64 dní a samiciam 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok maximálnej odporúčanej terapeuticko- dávky u ľudí 10 mg v mg/m² povrchu tela) sa neprejavil účinok na fertilitu. V inej štúdii s potkanmi, v ktorej bol počas 30 dní podávaný samcom potkanov amlodipínium-bezylát v dávkach porovnateľných s dávkami u ľudí, prepočítanými na mg/kg, boli zistené pokles plazmatických koncentrácií folikuly stimulujúceho hormónu a testosterónu, ako aj pokles počtu spermii a počtu zreých spermatíd a Sertoliho buniek.

Karcinogenéza, mutagenéza

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 rovnaká a pre potkany dvojnásobok* maximálnej odporúčanej klinickej dávky 10 mg v prepočte na mg/m² povrchu tela) sa približovala k maximálnej tolerovanej dávke u myši, nie však u potkanov.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky spojené s liekom na úrovni génov alebo chromozómov.

*Prerátané na hmotnosť pacienta 50 kg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid vápenatý, hexahydrát
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)
hydrogenuhličitan sodný
koloidný oxid kremičitý, hydratovaný
žltý oxid železitý (E172) [len pre 5 mg/5 mg a 10 mg/10 mg]
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (OPA/Alu/PVC//Alu): 10, 30, 60, 90, 100 a 120 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 na likvidáciu.
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

Amlessa Neo 5 mg/5 mg tablety: 58/0066/22-S
Amlessa Neo 5 mg/10 mg tablety: 58/0067/22-S
Amlessa Neo 10 mg/5 mg tablety: 58/0068/22-S
Amlessa Neo 10 mg/10 mg tablety: 58/0069/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 1. apríla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2024

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