

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Amlessa 4 mg/5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg (odpovídající perindoprilum 3,34 mg) a amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas).

Amlessa 4 mg/10 mg tablety

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 4 mg (odpovídající perindoprilum 3,34 mg) a amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas).

Amlessa 8 mg/5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 8 mg (odpovídající perindoprilum 6,68 mg) a amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas).

Amlessa 8 mg/10 mg tablety

Jedna tableta obsahuje perindoprilum erbuminum 8 mg (odpovídající perindoprilum 6,68 mg) a amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Amlessa 4 mg/5 mg tablety

Bílé až téměř bílé, kulaté, mírně bikonvexní tablety se zkosenými hranami, s vyraženým označením U 1 na jedné straně tablety. Průměr: přibližně 7 mm.

Amlessa 4 mg/10 mg tablety

Bílé až téměř bílé, bikonvexní podlouhlé tablety s půlicí rýhou na jedné straně. Tablety jsou s vyraženým označením U na jedné straně od půlicí rýhy a označením 2 na druhé straně od půlicí rýhy. Rozměry: přibližně 12,5 mm × 5,5 mm. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Amlessa 8 mg/5 mg tablety

Bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní tablety se zkosenými hranami, s vyraženým označením U 3 na jedné straně tablety. Průměr: přibližně 9 mm.

Amlessa 8 mg/10 mg tablety

Bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní tablety se zkosenými hranami a půlicí rýhou na jedné straně. Tablety jsou s vyraženým označením U na jedné straně od půlicí rýhy a označením 4 na druhé straně od půlicí rýhy. Průměr: přibližně 9 mm. Tabletou lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Amlessa je indikován jako substituční terapie pro léčbu esenciální hypertenze a/nebo stabilní ischemické choroby srdeční (ICHS) u pacientů, u kterých již bylo dosaženo kontroly souběžně podávanými stejnými dávkami perindoprilu a amlodipinu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tato fixní kombinace dávek není vhodná pro zahajovací léčbu.

Pokud je nutná změna dávkování, má se provést individuální titrace obou látek samostatně.

Pacienti s poruchou funkce ledvin a starší pacienti (viz body 4.4 a 5.2)

U starších osob a u pacientů se selháním ledvin je eliminace perindoprilátu snížena. Proto bude obvyklé lékařské sledování zahrnovat časté monitorování kreatininu a draslíku.

Přípravek Amlessa lze podávat u pacientů s clearance kreatininu ≥ 60 ml/min, není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu < 60 ml/min. U těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávek jednotlivých složek.

Změny koncentrací amlodipinu v krevní plazmě nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin.

Pacienti s poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2)

Dávkovací režim u pacientů s poruchou funkce jater nebyl stanoven. Proto je třeba přípravek Amlessa podávat s opatrností.

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater nebylo stanoveno doporučené dávkování; volba dávky musí proto probíhat s opatrností a je třeba začít podáváním nejnižší dávky z dávkovacího rozmezí (viz body 4.4 a 5.2). K nalezení optimální počáteční a udržovací dávky u pacientů s poruchou funkce jater tito pacienti mají užívat individuálně titrovanou volnou kombinaci amlodipinu a perindoprilu. Farmakokinetika amlodipinu nebyla sledována u pacientů se závažnou poruchou funkce jater. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater má být zahájeno podávání amlodipinu nejnižší dávkou a pomalu titrováno.

Pediatrická populace

Přípravek Amlessa se nemá podávat dětem a dospívajícím, jelikož účinnost a tolerance perindoprilu samotného nebo v kombinaci s amlodipinem nebyla u dětí a dospívajících stanovena.

Způsob podání

Perorální podání.

Jedna tableta denně jako jednotlivá dávka, užívaná nejlépe ráno a před jídlem.

4.3 Kontraindikace

V souvislosti s perindoprilem

- Hypersenzitivita na perindopril nebo na kterýkoli jiný inhibitor ACE.
- Anamnéza angioedému souvisejícího s předchozí léčbou inhibitory ACE.
- Dědičný nebo idiopatický angioedém.
- Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Souběžné užívání se sakubitrilem/valsartanem. Přípravek Amlessa nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5).
- Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod 4.5).
- Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující

ledviny (viz bod 4.4).

V souvislosti s amlodipinem

- Závažná hypotenze.
- Hypersenzitivita na amlodipin nebo na kterékoli jiné dihydropyridiny.
- Šok včetně kardiogenního šoku.
- Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty).
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.

V souvislosti s přípravkem Amlessa

Veškeré výše uvedené kontraindikace vztahující se ke každé jednotlivé složce platí rovněž pro pevnou kombinaci přípravku Amlessa.

- Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Souběžné užívání přípravku Amlessa s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V souvislosti s perindoprilem

Zvláštní upozornění

Hypersenzitivita/angioedém:

Angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, hlasivkové štěrbiny a/nebo hrtanu byl vzácně hlášen u pacientů léčených inhibitory ACE včetně perindoprilu (viz bod 4.8). Může nastat kdykoli během léčby. V takových případech je třeba podávání přípravku Amlessa ihned přerušit a zahájit příslušné monitorování do úplného odeznění příznaků. V případech, ve kterých se otok omezil na obličej a rty, by tento stav měl obecně ustoupit bez léčby, i když antihistaminika pomohla zmírnit příznaky.

Angioedém související s otokem hrtanu může být smrtelný. Pokud je pravděpodobnost, že postižení jazyka, hlasivkové štěrbiny nebo hrtanu způsobí obstrukci dýchacích cest, je třeba ihned zavést naléhavou léčbu. Ta může zahrnovat podání adrenalinu a/nebo udržování průchodných dýchacích cest. Pacient má být pod bezprostředním lékařským dohledem do dosažení úplného a trvalého ústupu symptomů.

Pacienti s anamnézou angioedému bez souvislosti s léčbou inhibitory ACE mohou mít při podávání některého inhibitoru ACE zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.3).

U pacientů léčených inhibitory ACE byl vzácně hlášen intestinální angioedém. Tito pacienti vykazovali bolest břicha (s nevolností či zvracením nebo bez nich); v některých případech nedošlo k předchozímu angioedému obličeje a hladiny C-1 esteráz byly normální. Angioedém byl prokázán diagnostickými postupy včetně CT, ultrazvuku břicha nebo při chirurgickém zákroku a symptomy ustoupily po vysazení inhibitoru ACE.

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému. Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5).

Souběžné užívání ACE inhibitorů s NEP inhibitory (např. racekadotrilem), mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinem může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají ACE inhibitor, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a vildagliptinu.

Intestinální angioedém má být zahrnut do diferenciální diagnostiky u pacientů užívajících inhibitory ACE a vykazujících bolest břicha (viz bod 4.8).

Anafylaktoidní reakce během aferézy lipoproteinů o nízké hustotě (LDL):

Pacienti užívající inhibitory ACE během aferézy lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) dextran-sulfátem utrpěli vzácně anafylaktoidní reakce ohrožující život. Těmto reakcím se předešlo dočasným vysazením terapie inhibitory ACE před každou aferézou.

Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:

U pacientů užívajících inhibitory ACE během desenzibilizace (například jedem blanokřídých) byl zaznamenán výskyt anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů se těmto reakcím předešlo dočasným vysazením inhibitorů ACE, avšak znovu se objevily při opakované expozici alergenu z neopatrnosti.

Neutropenie/Agranulocytóza/Trombocytopenie/Anémie:

Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anémie byly hlášeny u pacientů užívajících inhibitory ACE. U pacientů s normální renální funkcí a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně. Perindopril se má užívat s mimořádnou opatrností u pacientů s kolagenovou vaskulární chorobou, u osob léčených imunosupresivy, alopurinolem nebo prokainamidem nebo při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zvláště při již existující poruše funkce ledvin. U některých z těchto pacientů se vyvinuly závažné infekce, které v malém množství případů nereagovaly na intenzivní terapii antibiotiky. Pokud je perindopril podáván takovýmto pacientům, doporučuje se periodické sledování bílých krvinek a pacienti mají být poučeni o nutnosti hlásit každou známku infekce (např. bolest v krku, horečka).

Těhotenství:

Podávání ACE inhibitorů nemá být zahájeno během těhotenství. S výjimkou pacientek, pro které je dlouhodobá léčba ACE inhibitory nezbytná, mají být všechny ostatní pacientky v případě plánovaného těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s lépe ověřenou bezpečností pro těhotenství a plod. Pokud došlo k otěhotnění, je třeba ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě nutnosti další léčbu zahájit jinou léčbu (viz bod 4.3, 4.6).

Renovaskulární hypertenze:

Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, existuje zvýšené riziko hypotenze a renální insuficience (viz bod 4.3). Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou hladin sérového kreatininu i u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

Bylo prokázáno, že souběžné užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je duální blokáda považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány souběžně u pacientů s diabetickou nefropatií.

Primární hyperaldosteronismus:

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje.

Opatření pro použití

Hypotenze:

Inhibitory ACE mohou způsobit pokles krevního tlaku. U nekomplikovaných hypertenzních pacientů byla symptomatická hypotenze pozorována vzácně a její výskyt je pravděpodobnější u pacientů s poklesem objemu tělních tekutin, např. vlivem diuretické terapie, dietním omezením soli, dialýzou, průjmem nebo zvracením, nebo u pacientů, kteří trpí závažnou renin-dependentní hypertenzí (viz body

4.5 a 4.8). U pacientů s vysokým rizikem symptomatické hypotenze je třeba během léčby přípravkem Amlessa pečlivě sledovat krevní tlak, renální funkci a draslík v krevním séru.

Podobné úvahy platí pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními chorobami, u kterých může nadměrný pokles krevního tlaku způsobit infarkt myokardu nebo cerebrovaskulární poškození.

Pokud dojde k hypotenzii, má být pacient umístěn do polohy vleže na zádech, a je-li třeba, má dostat intravenózní infuzi roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Náhlá hypotenzní odpověď není kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou pacienti obvykle užívat bez obtíží, jakmile jim po doplnění objemu stoupne krevní tlak.

Stenóza srdeční a mitrální chlopně/hypertrofická kardiomyopatie:

Podobně jako u jiných inhibitorů ACE, se má perindopril podávat s opatrností u pacientů se stenózou mitrální chlopně a obstrukcí v oblasti výtokového traktu levé komory, jako je tomu v případech aortální stenózy nebo hypertrofické kardiomyopatie.

Porucha funkce ledvin:

V případě poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min) se doporučuje individuální titrace dávek s jednotlivými složkami (viz bod 4.2).

U pacientů s poruchou funkce ledvin je rutinní sledování draslíku a kreatininu součástí normální lékařské praxe (viz bod 4.8).

U některých pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo stenózou arterie solitární ledviny, kteří byli léčeni inhibitory ACE, bylo pozorováno zvýšení sérových koncentrací urey a kreatininu, které byly obvykle při přerušení terapie reverzibilní. Jejich výskyt je zvláště pravděpodobný u pacientů s poruchou funkce ledvin. Pokud byla u pacienta souběžně zjištěna renovaskulární hypertenze, je riziko závažné hypotenze a poruchy funkce ledvin zvýšené. U některých hypertoniků bez zjevného preexistujícího renovaskulárního onemocnění byly pozorovány vzestupy sérových koncentrací urey a kreatininu, obvykle mírného stupně a přechodné, zejména pokud užívali perindopril souběžně s některým diuretikem. K uvedeným laboratorním změnám dochází s větší pravděpodobností u pacientů s již existující poruchou funkce ledvin.

Selhání jater:

Podání inhibitorů ACE mělo vzácně souvislost se syndromem počínajícím cholestatickou žloutenkou a progredujícím až v náhlou hepatickou nekrózu a (někdy) úmrtí. Mechanismus tohoto syndromu není znám. Pacienti užívající inhibitory ACE, u nichž se rozvine žloutenka nebo výrazné zvýšení jaterních enzymů, mají ukončit léčbu inhibitorem ACE a zůstat pod vhodným lékařským dohledem (viz bod 4.8).

Etnické rozdíly:

Inhibitory ACE způsobují vyšší výskyt angioedému u pacientů s černou barvou pleti než u jiných pacientů. Stejně, jako u jiných inhibitorů ACE, může být i perindopril méně účinný při snižování krevního tlaku u černých osob než u jiných, pravděpodobně vzhledem k vyšší prevalenci stavů s nízkým reninem u populace černých hypertoniků.

Kašel:

Při užívání inhibitorů ACE byl hlášen kašel. Tento kašel je obvykle neproduktivní, přetrvávající a ustupuje po přerušení léčby. Kašel vyvolaný ACE inhibitorem je třeba považovat za součást diferenciální diagnózy kašle.

Chirurgie/anestezie:

U pacientů, kteří se podrobují velkému chirurgickému zákroku nebo znecitlivění prostředky, které způsobují hypotenzi, může přípravek Amlessa blokovat tvorbu angiotenzinu II sekundárně po kompenzačním uvolnění reninu. Léčbu je třeba přerušit jeden den před tímto chirurgickým zákrokem. Pokud dojde k vývoji hypotenze a uvažuje se, že je způsobená tímto mechanismem, může se upravit doplněním objemu.

Sérové kalium:

ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalémii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. Nicméně, u pacientů s poruchou funkce ledvin, věkem > 70 let, s diabetem mellitem, s přidruženými patologickými stavy (zejména s dehydratací), s akutní srdeční nedostatečností, s metabolickou acidózou a/nebo u pacientů užívajících doplňky stravy obsahující kalium (včetně náhražek soli), kalium šetřící diuretika, nebo u pacientů užívajících jiné léčivé přípravky, které mohou zvýšit sérovou koncentraci draslíku (například heparin, trimethoprim nebo kotrimoxazol také známý jako trimethoprim/sulfamethoxazol) a zejména antagonisty aldosteronu nebo blokátory receptorů angiotensinu se ale hyperkalémie může objevit. Hyperkalémie může způsobit závažné a někdy fatální arytmie. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin (viz bod 4.5).

Diabetici:

U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo insulinem je třeba pečlivě kontrolovat glykemii v prvním měsíci léčby inhibitorem ACE (viz bod 4.5).

V souvislosti s amlodipinem:

Opatření pro užívání

Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzní krize nebyla stanovena.

Pacienti s poruchou funkce jater:

Plazmatický poločas amlodipinu je prodloužený a hodnoty AUC jsou vyšší u pacientů s poruchou funkce jater; dávkovací doporučení u těchto pacientů nebyla stanovena. Proto je třeba začít léčbu amlodipinem s nejnižší doporučenou dávkou, a je třeba opatrnosti při zahájení léčby i v případě zvyšování dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být nutné dávku titrovat pomalu a pacienty pečlivě sledovat.

Pacienti se srdečním selháním:

Pacienti se srdečním selháním mají být léčeni s opatrností. V dlouhodobé, placebem kontrolované studii u pacientů se závažným srdečním selháním (třídy NYHA III a IV) byl hlášen vyšší výskyt plicního edému ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině s placebem. Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, mají být použity s opatrností u pacientů s městnavým srdečním selháním, protože mohou zvýšit riziko budoucích kardiovaskulárních příhod a mortality.

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

Amlodipin může být použit u těchto pacientů v běžných dávkách. Změny plazmatických koncentrací amlodipinu nesouvisí se stupněm poruchy funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

Starší pacienti:

U starších pacientů má být dávka zvyšována s opatrností (viz body 4.2. a 5.2).

V souvislosti s přípravkem Amlessa

Všechna upozornění vztahující se k jednotlivým složkám přípravku, která jsou uvedena výše, se mají vztahovat také na fixní kombinaci přípravku Amlessa.

Opatření pro užívání

Interakce

Souběžné užívání přípravku Amlessa s lithiem, diuretiky šetřícími draslík nebo doplňky draslíku se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V souvislosti s perindoprilem

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Léky vyvolávající hyperkalemii:

Některé léky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalemie: aliskiren, draselné soli, draslík šetřící diuretika, inhibitory ACE, blokátory receptorů pro angiotenzin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a fixní kombinace se sulfamethoxazolem (kotrimoxazol). Kombinace těchto léků zvyšuje riziko hyperkalemie.

Souběžné užívání je kontraindikováno (viz bod 4.3):

Aliskiren:

U pacientů s diabetem mellitem nebo s poruchou funkce ledvin se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršení renální funkce a kardiovaskulární morbidita a mortality.

Mimotělní léčba:

Mimotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem jako je dialýza nebo hemofiltrace pomocí vysoce propustných membrán (např. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza nízkodenzitních lipoproteinů pomocí dextran-sulfátu vzhledem ke zvýšenému riziku závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Pokud je potřeba tato léčba, má být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

Léky zvyšující riziko angioedému:

Souběžné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4). Současná inhibice neprilysinu (NEP) a ACE může zvýšit riziko angioedému.

Souběžné užívání se nedoporučuje (viz bod 4.4):

Aliskiren:

U jiných pacientů, než jsou diabetici a pacienti s poruchou funkce ledvin, se zvyšuje riziko hyperkalemie, zhoršení renální funkce a kardiovaskulární morbidita a mortality.

Souběžná léčba inhibítorem ACE a blokátorem receptorů pro angiotenzin:

V literatuře bylo hlášeno, že u pacientů s prokázaným aterosklerotickým onemocněním, srdečním selháním nebo diabetem s konečným orgánovým poškozením, je souběžná léčba inhibítorem ACE a blokátorem receptorů pro angiotenzin spojována s vyšší frekvencí hypotenze, synkopy, hyperkalemie a zhoršující se renální funkce (zahrnující akutní renální selhání) ve srovnání s užitím samotného blokátoru systému renin-angiotenzin-aldosteron. Duální blokáda (např. kombinací inhibitoru ACE s antagonistou receptorů pro angiotenzin II) má být limitována na individuálně definované případy s pečlivým monitorováním renální funkce, hladin draslíku a krevního tlaku.

Estramustin:

Riziko zvýšených nežádoucích účinků, jako je angioneurotický edém (angioedém).

Kotrimoxazol (trimethoprim / sulfamethoxazol):

Pacienti souběžně užívající kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) mohou mít zvýšené riziko

hyperkalemie (viz bod 4.4).

Kalium šetřící diuretika, doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium:

Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě perindopilem, zejména při současné poruše funkce ledvin (aditivní hyperkalemické účinky), objevit hyperkalémie (potenciálně letální). Kalium šetřící diuretika (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), doplňky stravy obsahující kalium nebo náhražky soli obsahující kalium mohou vést k významnému zvýšení hladiny draslíku v séru. Při podávání perindoprilu společně s dalšími látkami, které zvyšují sérové kalium, jako je trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Proto není kombinace perindoprilu s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

Použití spironolaktonu u srdečního selhání viz níže.

Cyklosporin:

Při souběžném užívání ACE inhibitorů a cyklosporinu se může objevit hyperkalémie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Heparin:

Při souběžném užívání ACE inhibitorů a heparinu se může objevit hyperkalémie. Doporučuje se kontrolovat hladinu draslíku v séru.

Lithium:

Při souběžném podávání s ACE inhibitory bylo hlášeno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací lithia a toxicity (těžké neurotoxicity). Podávání perindoprilu souběžně s lithiem se nedoporučuje. Pokud je tato kombinace považována za nezbytnou, doporučuje se pečlivé monitorování sérových hladin lithia (viz bod 4.4).

Souběžné užívání vyžadující zvláštní opatrnost:

Antidiabetika (inzulin, perorální antidiabetika):

Epidemiologické studie naznačily, že souběžné podávání ACE inhibitorů a antidiabetik (inzuliny, perorální antidiabetika) může vyvolat zvýšení účinku na snížení hladiny krevní glukózy s rizikem hypoglykemie. Tento účinek se zdá být pravděpodobnější během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Draslík nešetřící diuretika:

Pacienti, kteří užívají diuretika, zejména ti, u kterých je deplece objemu a/nebo solí, mohou po zahájení terapie inhibitorem ACE zaznamenat nadměrné snížení krevního tlaku. Možnost hypotenzních účinků lze omezit přerušением podávání diuretika, zvýšením objemu tekutin nebo příjmem solí před zahájením léčby nízkými a postupně stoupajícími dávkami perindoprilu.

U arteriální hypertenze, kdy předchází diuretická léčba mohla vyvolat depleci solí/objemu, musí být diuretikum vysazeno před zahájením léčby inhibitorem ACE a následně může být znovu zahájeno podávání draslík nešetřícího diuretika, nebo musí být podávání inhibitoru ACE zahájeno nízkou dávkou a jejím postupným zvyšováním.

U městnavého srdečního selhání léčeného diuretikem má být léčba inhibitorem ACE zahájena velmi nízkými dávkami, nejlépe po snížení dávky podávaného draslík nešetřícího diuretika.

Ve všech případech musí být monitorovány renální funkce (hladiny kreatininu) během prvních několika týdnů léčby inhibitorem ACE.

Draslík šetřící diuretika (eplerenon, spironolakton):

U eplerenonu nebo spironolaktonu v dávkách 12,5 mg až 50 mg denně s nízkými dávkami inhibitorů ACE:

Při léčbě srdečního selhání třídy II-IV (NYHA) s ejekční frakcí < 40 % a předchozí léčbě inhibitory ACE a kličkovými diuretiky existuje riziko hyperkalemie, potenciálně letální, zejména pokud nejsou dodržována preskripční doporučení pro tuto kombinaci.

Před zahájením kombinované léčby je třeba ověřit nepřítomnost hyperkalemie a poruchy funkce ledvin.

Doporučuje se pečlivé monitorování kalemie a kreatinemie, a to jednou týdně během prvního měsíce léčby, a dále jednou měsíčně.

Racekadotril:

O inhibitory ACE (např. perindopril) je známo, že způsobují angioedém. Toto riziko se může zvýšit při souběžném užívání s racekadotrilem (lék používaný k léčbě akutního průjmu).

Inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Pacienti souběžně užívající terapii inhibitory mTOR mohou mít zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.4).

Nesteroidní antiflogistika (NSAID) včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den:

Pokud jsou ACE inhibitory podávány souběžně s nesteroidními antiflogistiky (tj. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivých dávkách, inhibitory COX-2 a neselektivní NSAID) může se projevit zvýšení antihypertenzního účinku. Souběžné podávání ACE inhibitorů a nesteroidních antiflogistik může způsobovat zvýšené riziko zhoršení renální funkce včetně možného akutního renálního selhání a zvýšení hladiny draslíku v krevním séru, zejména u pacientů, u kterých již byla renální funkce zhoršená. Tato kombinace se má podávat s opatrností, zejména u starších pacientů. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a je třeba pravidelně monitorovat renální funkce při zahajování léčby, ale i v delším časovém horizontu při pokračování v léčbě.

Souběžné užívání vyžadující určitou opatrnost:

Gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin):

Zvýšené riziko angioedému z důvodu snížení aktivity dipeptidylpeptidázy IV (DPP-IV) gliptinem, u pacientů souběžně léčených inhibitorem ACE.

Sympatomimetika:

Sympatomimetika mohou snižovat antihypertenzní účinky inhibitorů ACE.

Zlato:

U pacientů léčených injekčními přípravky zlata (natrium-aurothiomalát) souběžně s terapií inhibitory ACE včetně perindoprilu byly vzácně hlášeny nitritoidní reakce (symptomy zahrnující zrudnutí tváře, nevolnost, zvracení a hypotenzi).

V souvislosti s amlodipinem

Souběžné užívání se nedoporučuje:

Dantrolen (infuze):

U zvířat byla pozorována letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu. V důsledku rizika hyperkalemie je doporučeno se vyvarovat podávání blokátorů kalciových kanálů, jako je amlodipin, u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a při léčbě maligní hypertermie.

Souběžné užívání, které vyžaduje zvláštní opatrnost:

Inhibitory CYP3A4:

Souběžné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu, což vede k zvýšenému riziku hypotenze. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Může být proto nutné pacienty klinicky sledovat a dávku upravit.

Induktory CYP3A4:

Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky.

Souběžné užívání, které je potřeba uvážit:

Účinky amlodipinu na snížení krevního tlaku zvyšují účinky na snížení krevního tlaku jiných léků s antihypertenzními vlastnostmi.

Takrolimus:

Při souběžném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi, avšak farmakokinetický mechanismus této interakce není plně znám. Aby se zamezilo toxicitě takrolimu, je u pacientů léčených takrolimem při souběžném podávání amlodipinu třeba monitorovat hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby upravit dávkování takrolimu.

Klarithromycin:

Klarithromycin je inhibitor CYP3A4. U pacientů užívajících klarithromycin souběžně s amlodipinem existuje zvýšené riziko hypotenze. Pokud je amlodipin podáván souběžně s klarithromycinem, doporučuje se pečlivě pacienty sledovat.

Inhibitory mTOR (Mechanistic Target of Rapamycin):

Inhibitory mTOR, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabým inhibitorem CYP3A. Při souběžném použití inhibitorů mTOR může amlodipin zvýšit expozici inhibitorům mTOR.

Cyklosporin:

Nebyly provedeny žádné studie interakcí s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo jiných skupin pacientů vyjma pacientů po renální transplantaci, u nichž byla pozorována variabilní zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu (v průměru 0–40 %). Je třeba uvážit sledování hladin cyklosporinu u pacientů po renální transplantaci léčených amlodipinem a podle potřeby snížit dávku cyklosporinu.

Simvastatin:

Souběžné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77% zvýšení expozice simvastatinu v porovnání se samotným simvastatinem. Maximální dávka simvastatinu je 20 mg denně u pacientů užívajících amlodipin.

Ostatní kombinace:

V klinických studiích interakcí amlodipin neovlivňoval farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu nebo warfarinu.

Podávání amlodipinu s grapefruem nebo grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, která má za následek zvýšení poklesu krevního tlaku.

V souvislosti s přípravkem Amlessa:

Souběžné užívání vyžadující zvláštní opatrnost:

Baklofen. Potenciace antihypertenzního účinku. Je třeba sledovat krevní tlak a renální funkci

a v případě nutnosti přizpůsobit dávku antihypertenzního léčivého přípravku.

Kombinace léčivých přípravků, které je potřeba předem důkladně zvážit:

- Antihypertenziva (jako jsou beta-blokátory) a vazodilatační léčiva.
- Souběžné užívání těchto přípravků může zvyšovat hypotenzní účinky perindoprilu a amlodipinu.
- Souběžné užívání s nitroglycerinem a ostatními nitráty či jinými vazodilatačními léčivy může dále snižovat krevní tlak a proto je nutné tuto kombinaci zvažovat se zvýšenou opatrností.
- Kortikosteroidy, tetrakosaktid: snížení antihypertenzního účinku (retence soli a vody vlivem kortikosteroidů).
- Alfa-blokátory (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin): zvýšený antihypertenzní účinek a zvýšené riziko ortostatické hypotenze.
- Amifostin: může potencovat antihypertenzní účinek amlodipinu.
- Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika: zvýšený antihypertenzní účinek a zvýšené riziko ortostatické hypotenze.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Vezmeme-li v úvahu účinky jednotlivých složek v tomto kombinovaném přípravku na těhotenství a kojení:

Přípravek Amlessa se nedoporučuje během prvního trimestru těhotenství. Přípravek Amlessa je kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství.

Přípravek Amlessa se nedoporučuje během kojení. Je třeba zvážit důležitost této léčby pro matku a učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo vysadit přípravek Amlessa.

Těhotenství

V souvislosti s perindoprilem

Užívání inhibitorů ACE se nedoporučuje v prvním trimestru těhotenství (viz bod 4.4). Užívání inhibitorů ACE ve druhém a třetím trimestru je kontraindikováno (viz body 4.3 a 4.4).
--

Epidemiologické údaje ohledně rizika teratogenity po expozici inhibitorům ACE v prvním trimestru těhotenství nejsou konzistentní, avšak malé zvýšení rizika nelze vyloučit. Pokud je pokračující léčba inhibitory ACE nezbytná, mají být pacientky plánující těhotenství převedeny na alternativní způsoby antihypertenzní léčby, které mají dobře ověřený bezpečnostní profil pro použití v těhotenství. Když je těhotenství diagnostikováno, má být léčba inhibitory ACE ihned ukončena, a je-li to vhodné, má se zavést alternativní léčba.

Expozice léčbě inhibitory ACE během druhého a třetího trimestru vyvolává u lidí fetotoxicitu (snížení renální funkce, oligohydramnion, retardaci osifikace lebky) a neonatální toxicitu (renální selhání, hypotenzi, hyperkalemii) (viz bod 5.3). Pokud by expozice inhibitory ACE nastala od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření ledvin a lebky. Děti matek, které užívaly v těhotenství inhibitory ACE, mají být pečlivě sledovány pro možnou hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

V souvislosti s amlodipinem

Bezpečnost amlodipinu během těhotenství nebyla u lidí stanovena.

Údaje z limitovaného počtu těhotenství s expozicí nenaznačují, že amlodipin nebo jiní antagonisté receptoru pro angiotenzin mají škodlivý účinek na zdraví plodu. Může být však zvýšené riziko opožděného porodu. U studií se zvířaty byla ve vysokých dávkách pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

Použití v těhotenství se doporučuje, jen pokud není k dispozici bezpečnější alternativa a pokud vlastní onemocnění přináší pro matku a plod větší riziko.

Kojení

V souvislosti s perindoprilem

Protože nejsou k dispozici žádné informace ohledně užívání perindoprilu během kojení, přípravek

Amlessa se nedoporučuje a jsou vhodnější alternativní způsoby léčby s lépe ověřenými bezpečnostními profily během kojení, zejména při kojení novorozenců nebo nedonošených dětí.

V souvislosti s amlodipinem

Amlodipin je vylučován do mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3–7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není znám. Při rozhodování, zda pokračovat/vysadit kojení nebo pokračovat/vysadit léčbu amlodipinem se má vzít v úvahu prospěch kojení pro dítě a prospěch léčby amlodipinem pro matku.

Fertilita

V souvislosti s perindoprilem

Nebyl zaznamenán vliv na reprodukční schopnost nebo fertilitu.

V souvislosti s amlodipinem

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reversibilní biochemické změny v hlavičce spermií. Klinické údaje o potenciálním vlivu amlodipinu na fertilitu jsou nedostatečné. V jedné studii na potkanech byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky přípravku Amlessa na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Při řízení vozidel nebo obsluhování stroje se má vzít v úvahu občasný výskyt závratě nebo únavy.

4.8 Nežádoucí účinky

a. Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky s perindoprilem a amlodipinem podávanými samostatně jsou: edém, somnolence, závratě, bolest hlavy (zejména na začátku léčby), dysgeuzie, parestezie, postižení zraku (včetně diplopie), tinitus, vertigo, palpitace, zrudnutí, hypotenze (a účinky související s hypotenzí), dyspnoe, kašel, bolest břicha, nauzea, zvracení, dyspepsie, změna způsobu vyprazdňování stolice, průjem, zácpa, pruritus, vyrážka, exantém, otoky kloubů (otoky kotníků), svalové křeče, únava, astenie.

b. Tabulkový přehled nežádoucích účinků:

Během léčby perindoprilem nebo amlodipinem byly pozorovány následující nežádoucí účinky uvedené odděleně a tříděné podle klasifikace MedDRA podle tělesných systémů a následující frekvence:

- Velmi časté ($\geq 1/10$)
- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
- Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Při seskupení v rámci každé frekvence se nežádoucí účinky uvádějí v pořadí jejich klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence	
		Amlodipin	Perindopril
Infekce a infestace	Rinitida	Méně časté	Velmi vzácné

Poruchy krve a lymfatického systému	Eosinofilie	-	Méně časté*
	Leukopenie/neutropenie (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Agranulocytóza nebo pancytopenie (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Trombocytopenie (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Velmi vzácné	Méně časté
	Endokrinní poruchy	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	-
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykemie (viz body 4.4 a 4.5)	-	Méně časté*
	Hyperkalemie, reverzibilní po vysazení léčby (viz bod 4.4)	-	Méně časté*
	Hyponatremie	-	Méně časté*
	Hyperglykemie	Velmi vzácné	-
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Méně časté	-
	Změny nálad (včetně úzkosti)	Méně časté	Méně časté
	Deprese	Méně časté	Méně časté
	Poruchy spánku	-	Méně časté
Poruchy nervového systému	Somnolence (zejména na začátku léčby)	Časté	-
	Závratě (zejména na začátku léčby)	Časté	Časté
	Bolest hlavy (zejména na začátku léčby)	Časté	Časté
	Dysgeuzie	Méně časté	Časté
	Třes	Méně časté	-
	Hypestezie	Méně časté	-
	Parestezie	Méně časté	Časté
	Synkopa	Méně časté	Méně časté
	Stav zmatenosti	Vzácné	Velmi vzácné
	Hypertonie	Velmi vzácné	-
	Periferní neuropatie	Velmi vzácné	-
	Cévní mozková příhoda možná sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Extrapyramidová porucha	Není známo	-
Poruchy oka	Postižení zraku	Časté	Časté
	Diplopie	Časté	-
Poruchy ucha a labyrintu	Tinitus	Méně časté	Časté
	Vertigo	-	Časté
Srdeční poruchy	Palpitace	Časté	Méně časté*
	Tachykardie	-	Méně časté*
	Angina pectoris (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Infarkt myokardu, možná sekundárně v důsledku nadměrné hypotenze u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a atriální fibrilace)	Méně časté	Velmi vzácné
Cévní poruchy	Zrudnutí	Časté	Vzácné
	Hypotenze (a účinky související s hypotenzí)	Méně časté	Časté
	Vaskulitida	Velmi vzácné	Méně časté*
	Raynaudův fenomén	-	Není známo

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Dyspnoe	Časté	Časté
	Kašel	Méně časté	Časté
	Bronchospasmus	-	Méně časté
	Eosinofilní pneumonie	-	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	Hyperplazie dásní	Velmi vzácné	-
	Bolest břicha	Časté	Časté
	Nauzea	Časté	Časté
	Zvracení	Méně časté	Časté
	Dyspepsie	Časté	Časté
	Změna způsobu vyprazdňování stolice	Časté	-
	Sucho v ústech	Méně časté	Méně časté
	Průjem	Časté	Časté
	Zácpa	Časté	Časté
	Pankreatitida	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Gastritida	Velmi vzácné	-
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida, žloutenka	Velmi vzácné	-
	Hepatitida buď cytolytická, nebo cholestatická (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné
	Zvýšení hladin jaterních enzymů (většinou konzistentní s cholestázou)	Velmi vzácné	-
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Quinckeho edém	Velmi vzácné	-
	Angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, hlasivkové štěrbině a/nebo hrtanu (viz bod 4.4)	Velmi vzácné	Méně časté
	Erythema multiforme	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Alopecie	Méně časté	-
	Purpura	Méně časté	-
	Změna zbarvení kůže	Méně časté	-
	Hyperhidróza	Méně časté	Méně časté
	Pruritus	Méně časté	Časté
	Vyrážka, exantém	Méně časté	Časté
	Kopřivka (viz bod 4.4)	Méně časté	Méně časté
	Fotosenzitivní reakce	Velmi vzácné	Méně časté*
	Pemfigoid	-	Méně časté*
	Zhoršení psoriázy	-	Vzácné
	Stevens-Johnsonův syndrom	Velmi vzácné	-
	Exfoliativní dermatitida	Velmi vzácné	-
Toxická epidermální nekrolýza	Není známo	-	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Otoky kloubů (otoky kotníků)	Časté	-
	Artralgie	Méně časté	Méně časté*
	Myalgie	Méně časté	Méně časté
	Svalové křeče	Časté	Časté
	Bolest zad	Méně časté	-
Poruchy ledvin a močových cest	Poruchy močení, nykturie, polakisurie	Méně časté	-
	Porucha funkce ledvin	-	Méně časté
	Akutní renální selhání	-	Vzácné
	Anurie/Oligurie	-	Vzácné
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektivní dysfunkce	Méně časté	Méně časté
	Gynekomastie	Méně časté	-

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Edém	Velmi časté	-
	Periferní edém	-	Méně časté*
	Únava	Časté	-
	Bolest na hrudi	Méně časté	Méně časté*
	Astenie	Časté	Časté
	Bolest	Méně časté	-
	Malátnost	Méně časté	Méně časté*
Vyšetření	Pyrexie	-	Méně časté*
	Zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti	Méně časté	-
	Zvýšená hladina urey v krvi	-	Méně časté*
	Zvýšená hladina kreatininu v krvi	-	Méně časté*
	Zvýšená hladina bilirubinu v krvi	-	Vzácné
	Zvýšená hladina jaterních enzymů	-	Vzácné
	Snížená hladina hemoglobinu a snížený hematokrit	-	Velmi vzácné
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Pád	-	Méně časté*

*Frekvence vypočítána z klinických studií, kde nežádoucí účinky byly zaznamenány ze spontánních hlášení

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

U lidí nejsou žádné informace o předávkování přípravkem Amlessa.

Zkušenosti se záměrným předávkováním amlodipinem u lidí jsou omezené. Velké předávkování může způsobit nadměrnou periferní vazodilataci s následnou značnou a pravděpodobně prodlouženou systémovou hypotenzí. Hypotenze následkem předávkování amlodipinem vyžaduje monitorování na kardiologické jednotce intenzivní péče. Při obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku může pomoci některý vazokonstrikční prostředek s podmínkou, že jeho použití není kontraindikováno. Intravenózní podání kalcium-glukonátu může být výhodné pro reverzi účinků blokády kalciových kanálů.

Amlodipin není dialyzovatelný.

Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilační podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hypervolemie) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory.

Informace o předávkování perindoprilem u lidí jsou omezené. Symptomy související s předávkováním inhibitory ACE mohou zahrnovat hypotenzi, cirkulační šok, elektrolytové poruchy, renální selhání, hyperventilaci, tachykardii, palpitace, bradykardii, závratě, úzkost a kašel. Doporučenou léčbou předávkování je intravenózní infuze fyziologického roztoku. Pokud nastane hypotenze, má být pacient umístěn do protišokové polohy. Je-li to možné, lze též uvážit léčbu infuzí angiotenzinu II a/nebo intravenózní podání katecholaminů. Perindopril se může odstraňovat ze systémové cirkulace

hemodialýzou (viz bod 4.4). Při bradykardii rezistentní na léčbu je indikován kardiostimulátor. Je třeba nepřetržitě monitorovat vitální známky, sérové koncentrace elektrolytů a kreatininu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující renin-angiotenzinový systém, ACE inhibitory a blokátory kalciových kanálů, ATC kód: C09BB04.

Perindopril

Perindopril je inhibitor enzymu, který přeměňuje angiotenzin I na angiotenzin II (enzym přeměňující angiotenzin ACE). Tento přeměňující enzym neboli kinasa je exopeptidasa, která umožňuje přeměnu angiotenzinu I na vazokonstrikční angiotenzin II a způsobuje degradaci vazodilatační látky bradykininu na neaktivní heptapeptid. Inhibice ACE vede ke snížení angiotenzinu II v krevní plazmě, což způsobuje zvýšení plazmatické reninové aktivity (inhibicí negativní zpětné vazby při uvolňování enzymu) a snížení sekrece aldosteronu. Jelikož ACE inaktivuje bradykinin, vede inhibice ACE též ke zvýšené aktivitě cirkulujícího a lokálního systému kalikrein-kinin (tím též k aktivaci prostaglandinového systému). Je možné, že tento mechanismus přispívá k účinku snížení krevního tlaku inhibitory ACE a je částečně odpovědný za jejich určité vedlejší účinky (například kašel).

Perindopril působí prostřednictvím svého aktivního metabolitu perindoprilátu. Ostatní metabolity nevykazují žádnou inhibici aktivity ACE *in vitro*.

Hypertenze:

Perindopril je účinný při všech stupních hypertenze: mírná, středně závažná, závažná; bylo pozorováno snížení systolického i diastolického krevního tlaku vleže na zádech i ve stoje.

Perindopril snižuje periferní vaskulární rezistenci, čímž způsobuje snížení krevního tlaku. Následkem toho vzrůstá periferní krevní průtok bez ovlivnění srdeční tepové frekvence.

Renální krevní průtok obvykle stoupá, zatímco rychlost glomerulární filtrace (GFR) zůstává obvykle nezměněná.

Antihypertenzní aktivita je maximální mezi 4. a 6. hodinou po podání jedné dávky a přetrvává po dobu alespoň 24 hodin; účinky v čase minimální účinnosti dosahují zhruba 87 až 100 % hodnot v čase maximální účinnosti.

Pokles krevního tlaku nastává rychle. U pacientů vykazujících odpověď se normalizace dosahuje během měsíce a přetrvává bez výskytu tachyfyaxe.

Přerušení léčby nevede k žádnému rebound efektu.

Perindopril redukuje hypertrofii levé komory.

U lidí bylo zjištěno, že perindopril vykazuje vazodilatační vlastnosti. Zlepšuje elasticitu velkých arterií a snižuje poměr media/lumen malých arterií.

Pacienti se stabilní ischemickou chorobou srdeční (ICHS):

Studie EUROPA byla multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná klinická studie probíhající po dobu 4 let.

Dvanáct tisíc dvě stě osmnáct (12 218) pacientů starších než 18 let bylo randomizováno do skupin 8 mg perindoprilu (ekvivalentní 10 mg argininové soli perindoprilu (n=6 110)) nebo placeba (n=6 108).

Studovaná byla populace pacientů, kteří měli prokázanou ICHS bez výskytu klinických známek srdečního selhání. 90 % pacientů mělo v minulosti infarkt myokardu nebo koronární revaskularizaci. Většina pacientů užívala studijní medikaci navíc ke standardní terapii, která zahrnovala antiagregancia, hypolipidemika a beta-blokátory.

Hlavním kritériem účinnosti (primární endpoint) byl kombinovaný cíl (endpoint) zahrnující kardiovaskulární mortalitu, nefatální infarkt myokardu a/nebo srdeční zástavu s úspěšnou resuscitací. Léčba 8 mg perindoprilu erbuminu (ekvivalentní 10 mg argininové soli perindoprilu) jednou denně vedla k významnému absolutnímu snížení primárního endpointu o 1,9 % (snížení relativního rizika 20 %, 95% CI [9,4; 28,6] - $p < 0,001$).

U pacientů s anamnézou infarktu myokardu a/nebo revaskularizace bylo ve srovnání s placebem pozorováno absolutní snížení primárního endpointu o 2,2 %, což odpovídalo RRR 22,4 % (95% CI [12,0; 31,6] - $p < 0,001$).

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace inhibitoru ACE s blokátorem receptorů pro angiotenzin II.

Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II.

Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat souběžně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu k standardní terapii inhibitorem ACE nebo blokátorem receptorů pro angiotenzin II u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocnění, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

Amlodipin

Amlodipin je blokátorem kalciových kanálů, který inhibuje vstup vápenatých iontů do myokardu a hladkého svalstva cév. Mechanismus antihypertenzního účinku amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cév. Přesný mechanismus, kterým amlodipin vede k ústupu anginozních potíží nebyl plně vysvětlen, je ale známo, že amlodipin snižuje rozsah ischemického zatížení myokardu dvěma mechanismy:

1. Amlodipin rozšiřuje periferní arterioly a tím snižuje celkovou periferní rezistenci (dotížení), proti kterému srdce pracuje. Toto snížení srdeční zátěže snižuje spotřebu energie myokardem a požadavky na kyslík.
2. Mechanismus působení amlodipinu pravděpodobně též zahrnuje dilataci hlavních koronárních arterií a koronárních arteriol. Tato dilatace zvyšuje dodávku kyslíku k srdečnímu svalu u pacientů se záchvaty Prinzmetalovy anginy.

U pacientů s hypertenzí zajišťuje podávání jednou denně klinicky významná snížení krevního tlaku (vleže na zádech i ve stoje) po celých 24 hodin.

U pacientů s anginou pectoris podávání amlodipinu jednou denně zvyšuje celkovou toleranci fyzické zátěže, oddaluje nástup anginozních bolestí a dobu do vzniku deprese ST segmentu 1 mm. Amlodipin snižuje frekvenci záchvatů anginy a spotřebu tablet nitroglycerinu.

Amlodipin nebyl dáván do souvislosti s nežádoucím metabolickým účinkem nebo změnami plazmatických lipidů a je vhodný pro použití u pacientů s astmatem, diabetem a dnou.

Klinická studie ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) byla vedena pro porovnání léčby novějšími léky (amlodipin nebo inhibitor ACE jako první volba) a thiazidovými diuretiky u mírné a středně závažné hypertenze. Nebyl pozorován signifikantní rozdíl v kardiovaskulárních závěrech mezi léčbou založenou na amlodipinu a na thiazidových diureticích.

Pediatrická populace

Studie zahrnující 268 dětí ve věku 6-17 let s převažující sekundární hypertenzí, při porovnání dávky 2,5 mg a 5 mg amlodipinu s placebem, ukázala, že obě dávky snižovaly systolický krevní tlak signifikantně více než placebo. Rozdíl mezi těmito dvěma dávkami nebyl statisticky významný.

Dlouhodobý účinek amlodipinu na růst, dospívání a celkový vývin nebyl studován. Dlouhodobá účinnost léčby amlodipinem v dětství na snížení kardiovaskulární morbidity a mortality v dospělosti také nebyla stanovena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rychlost a rozsah absorpce perindoprilu a amlodipinu obsažených v léčivém přípravku Amlessa se signifikantně neliší od rychlosti a rozsahu absorpce perindoprilu a amlodipinu v tabletách obsahujících jednotlivé složky.

Perindopril

Absorpce

Po perorálním podání je absorpce perindoprilu rychlá a maximální koncentrace dosahuje během 1 hodiny. Plazmatický poločas perindoprilu činí 1 hodinu.

Perindopril je proléčivo. Dvacet sedm procent podané dávky perindoprilu se do krevního řečiště dostává ve formě aktivního metabolitu perindoprilátu. Kromě účinného perindoprilátu má perindopril pět dalších metabolitů, všechny jsou neúčinné. Maximální plazmatické koncentrace perindoprilátu je dosaženo za 3–4 hodiny po podání.

Konzumace potravy snižuje konverzi na perindoprilát a tím i biologickou dostupnost, proto je třeba perindopril podávat perorálně ve formě jedné dávky, ráno před jídlem.

Mezi dávkou perindoprilu a jeho plazmatickou koncentrací byla prokázána lineární závislost.

Distribuce

Distribuční objem volného perindoprilátu je přibližně 0,2 l/kg. Vazba perindoprilátu na plazmatické proteiny je 20 %, zejména na angiotenzin-konvertující enzym, je ale závislá na koncentraci.

Eliminace

Perindoprilát je vylučován močí a terminální poločas nenavázané frakce je přibližně 17 hodin, vyústující po 4 dnech v rovnovážný stav.

Starší pacienti, srdeční selhání, selhání ledvin

Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších pacientů a rovněž u pacientů se srdečním či renálním selháním (viz bod 4.2). Běžné lékařské sledování proto bude zahrnovat i pravidelné monitorování hladin kreatininu a draslíku.

Clearance perindoprilátu při dialýze činí 70 ml/min.

Porucha funkce jater

U pacientů s cirhózou je kinetika perindoprilu změněna: jaterní clearance původní molekuly je o

polovinu snížena. Množství vytvořeného perindoprilátu však není sníženo, proto není nutná úprava dávkování (viz body 4.2 a 4.4).

Amlodipin

Absorpce, distribuce, vazba na plazmatické proteiny

Po perorálním podání terapeutických dávek se amlodipin dobře absorbuje, maximální plazmatické koncentrace dosahuje za 6 až 12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost amlodipinu se pohybuje mezi 64 a 80 %. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. Studie *in vitro* ukázaly, že přibližně 97,5 % amlodipinu v oběhu je vázáno na plazmatické proteiny.

Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna jídlem.

Biotransformace/eliminace

Terminální poločas eliminace amlodipinu je zhruba 35 až 50 hodin a je konzistentní s podáváním jednou denně. Amlodipin je intenzivně metabolizován v játrech na inaktivní metabolity. Zhruba 60 % podané dávky se vylučuje močí, 10 % ve formě nezměněného amlodipinu.

Starší pacienti

Doba potřebná k dosažení maximální plazmatické koncentrace amlodipinu je u starších a mladších jedinců podobná. Clearance amlodipinu se u starších pacientů snižuje, a tím dochází ke zvýšení AUC a poločasu eliminace. Podle očekávání došlo u studované věkové skupiny pacientů s městnavým srdečním selháním ke zvýšení AUC a poločasu eliminace.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater jsou k dispozici velmi omezené klinické údaje týkající se podávání amlodipinu. Pacienti s jaterní insuficiencí mají sníženou clearance amlodipinu, což vede k delšímu poločasu eliminace a zvýšení AUC přibližně o 40–60 %.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Perindopril

Ve studiích chronické perorální toxicity (potkani a opice) jsou cílovým orgánem ledviny, s reverzibilním poškozením.

Ve studiích *in vitro* nebo *in vivo* nebyla pozorována žádná mutagenita.

Studie reprodukční toxicity (potkani, myši, králíci a opice) nevykazovaly žádné známky embryotoxicity nebo teratogenity. Avšak u inhibitorů ACE jako skupiny se ukázalo, že vyvolávají nežádoucí účinky na pozdní vývoj plodu, což vede k úmrtí plodu a vrozeným vadám u hlodavců a králíků: byly pozorovány renální léze a zvýšení peri- a postnatální mortality.

V dlouhodobých studiích u potkanů a myši nebyla pozorována žádná karcinogenita. Fertilita nebyla narušena u samců ani u samic potkanů.

Amlodipin

Kancerogeneze, mutagenita, zhoršení fertility

U potkanů a myši léčených amlodipinem v potravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby odpovídaly denním úrovním dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg nebyl podán žádný důkaz o karcinogenitě amlodipinu. Nejvyšší dávka (u myši obdobná a u potkanů dvojnásobná* než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg na základě dávky na mg/m²) byla blízko maximální tolerované dávky u myši, avšak nikoliv u potkanů.

Studie mutagenity neodhalily žádné na dávce závislé účinky jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

Reprodukční studie prokázaly, že antagonisté kalcia vyvolávají embryotoxické a/nebo teratogenní účinky u různých zvířecích druhů, převážně malformace distálního skeletu.

Nebylo zjištěno ovlivnění fertility potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8×* vyšší než je maximální doporučená dávka u lidí 10 mg na základě dávky na mg/m²). V jiné studii u potkanů, ve které byli samci léčeni amlodipin besylátem po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkami u lidí na základě mg/kg, bylo nalezeno snížení plazmatického folikuly stimulujícího hormonu a testosteronu stejně jako snížení hustoty spermií a počtu zralých spermatid a Sertoliho buněk.

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly opoždění termínu porodu, prodloužení trvání porodu a snížení přežití mláďat v dávkách asi 50 krát vyšších než je maximální doporučená dávka u lidí na základě mg/kg.

*Při tělesné hmotnosti pacienta 50 kg

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenuhličitan sodný
Mikrokrytalická celulóza (E 460)
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát (E 470b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (OPA/Al/PVC//Al fólie): 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90 nebo 100 tablet, v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Amlessa 4 mg/5 mg: 58/674/11-C
Amlessa 4 mg/10 mg: 58/675/11-C
Amlessa 8 mg/5 mg: 58/676/11-C
Amlessa 8 mg/10 mg: 58/677/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. 10. 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 9. 2. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

22. 8. 2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).