

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Co-Amlessa Neo 5 mg/1,25 mg/5 mg tablety  
Co-Amlessa Neo 10 mg/2,5 mg/5 mg tablety  
Co-Amlessa Neo 10 mg/2,5 mg/10 mg tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Jedna tableta obsahuje 5 mg perindopril-arginínu (čo zodpovedá 3,395 mg perindoprilu), 1,25 mg indapamidu a amlodipínium-bezylát, ktorého množstvo zodpovedá 5 mg amlodipínu.

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

Jedna tableta obsahuje 10 mg perindopril-arginínu (čo zodpovedá 6,79 mg perindoprilu), 2,5 mg indapamidu a amlodipínium-bezylát, ktorého množstvo zodpovedá 5 mg amlodipínu.

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

Jedna tableta obsahuje 10 mg perindopril-arginínu (čo zodpovedá 6,79 mg perindoprilu), 2,5 mg indapamidu a amlodipínium-bezylát, ktorého množstvo zodpovedá 10 mg amlodipínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

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

Biela až takmer biela, okrúhla, bikonvexná tableta s označením K1 na jednej strane tablety. Rozmery tablety: priemer približne 7 mm.

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

Biela až takmer biela, bikonvexná tableta v tvare kapsuly s označením K3 na jednej strane tablety. Rozmery tablety: približne 13 mm x 6 mm.

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

Biela až takmer biela, oválna, bikonvexná tableta s označením K2 na jednej strane tablety. Rozmery tablety: približne 14 mm x 7 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Co-Amlessa Neo je indikovaná ako substitučná terapia na liečbu esenciálnej hypertenzie dospelým pacientom, ktorí sú už kontrolovaní fixnou kombináciou perindopril/indapamid a amlodipínom, podávanými v rovnakých dávkach.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Jedna tableta Co-Amlessy Neo denne ako jednorazová dávka užitá najlepšie ráno a pred jedlom.

Fixná kombinácia nie je vhodná ako začiatková terapia.

Ak je potrebná zmena dávkovania, má sa titrovať s jednotlivými zložkami.

#### Osobitné populácie

##### *Porucha funkcie obličiek (pozri časti 4.3 a 4.4)*

V prípade ťažkej poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min) je liečba kontraindikovaná.

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-60 ml/min) je Co-Amlessa Neo v dávkach 10 mg/2,5 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg kontraindikovaná. Odporúča sa začať liečbu s adekvátnou dávkou voľnej kombinácie. Bežné lekárske sledovanie bude zahŕňať časté monitorovanie kreatinínu a draslíka.

Súbežné použitie perindoprilu s aliskirenom je kontraindikované u pacientov s poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časť 4.3).

##### *Porucha funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2)*

V prípade ťažkej poruchy funkcie pečene je Co-Amlessa Neo kontraindikovaná.

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa má Co-Amlessa Neo podávať s opatrnosťou, keďže odporúčané dávkovanie amlodipínu u týchto pacientov nebolo stanovené.

##### *Staršie osoby (pozri časť 4.4)*

Eliminácia perindoprilátu je u starších osôb znížená (pozri časť 5.2).

Starší ľudia môžu byť liečení Co-Amlessou Neo v závislosti od funkcie obličiek (pozri časť 4.3).

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Co-Amlessy Neo u detí a dospelých neboli stanovené.

K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Pacienti na dialýze,
- Pacienti s neliečeným dekompenzovaným zlyhávaním srdca,
- Ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml/min),
- Stredne ťažká porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 60 ml/min) pri dávkach Co-Amlessy Neo obsahujúcich 10 mg/2,5 mg kombinácie perindopril/indapamid (t.j. Co-Amlessa Neo 10 mg/2,5 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg),
- Precitlivosť na liečivá alebo na iné sulfónamidy, na dihydropyridínové deriváty, na akýkoľvek iný inhibitor ACE alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.,
- Anamnéza angioedému (Quinckeho edém) súvisiaceho s predchádzajúcou liečbou inhibitorom ACE (pozri časť 4.4),
- Hereditárny/idiopatický angioedém (pozri časť 4.4),
- Druhý a tretí trimester gravidity (pozri časti 4.4 a 4.6),
- Hepatálna encefalopatia,
- Ťažká porucha funkcie pečene,
- Hypokaliémia,
- Závažná hypotenzia,
- Šok vrátane kardiogénneho šoku,
- Obštrukcia výtokovej časti ľavej komory (napr. vysoký stupeň aortálnej stenózy),
- Hemodynamicky nestabilné zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu,
- Súbežné použitie Co-Amlessy Neo s liekmi obsahujúcimi aliskiren u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (pozri časti 4.5 a 5.1),
- Súbežné používanie s liečbou sakubitrilom/valsartanom. Liečba Co-Amlessou Neo sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (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).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všetky upozornenia vzťahujúce sa na jednotlivé zložky, ako je uvedené nižšie, sa majú aplikovať taktiež na fixnú kombináciu Co-Amlessa Neo.

##### *Lítium*

Kombinácia lítia s kombináciou perindopril/indapamid sa zvyčajne neodporúča (pozri časť 4.5).

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

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

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

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

##### *Neutropénia/Agranulocytóza/Trombocytopénia/Anémia*

U pacientov užívajúcich inhibítory ACE bola zaznamenaná neutropénia/agranulocytóza, trombocytopénia a anémia. U pacientov s normálnou funkciou obličiek a bez ďalších komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. Perindopril sa má používať s najvyššou opatrnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, u pacientov užívajúcich imunosupresívnu liečbu, alopurinol alebo prokainamid, alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak má pacient už existujúcu poruchu funkcie obličiek. U niektorých pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v niekoľkých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa perindopril používa u takýchto pacientov, odporúča sa pravidelne monitorovať počet leukocytov a pacientov poučiť, aby oznámili akýkoľvek prejav infekcie (napr. bolesť hrdla, horúčka) (pozri časť 4.8).

##### *Renovaskulárna hypertenzia*

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

##### *Precitlivosť/angioedém*

U pacientov liečených inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu vrátane perindoprilu boli zriedkavo pozorované prípady angioedému tváre, končatín, pier, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana. Toto sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takýchto prípadoch má byť perindopril okamžite vysadený a má sa zaviesť primerané monitorovanie, aby sa zabezpečilo úplné vymiznutie symptómov pred prepustením pacienta. V prípadoch, kde sa opuch obmedzil na oblasť tváre a pier, sa stav zvyčajne upravil bez liečby, hoci antihistaminiká boli pri zmierňovaní symptómov 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 má okamžite poskytnúť primeraná liečba, ktorá môže zahŕňať subkutánne podanie roztoku adrenalínu 1:1 000 (0,3 ml až 0,5 ml) a/alebo opatrenia na zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest.

U pacientov čiernej rasy užívajúcich inhibítory ACE bol hlásený vyšší výskyt angioedému v porovnaní s pacientmi iných rás.

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

U pacientov liečených inhibítormi ACE bol zriedkavo zaznamenaný intestinálny angioedém. Títo pacienti mali bolesti brucha (s alebo bez nauzey alebo vracania); v niektorých prípadoch bez predchádzajúceho angioedému tváre, pričom hladiny C-1 esterázy boli v norme. Angioedém bol diagnostikovaný prostredníctvom vyšetrení zahŕňajúcich CT brucha alebo ultrazvuk, alebo pri chirurgickom zákroku a symptómy ustúpili po zastavení podávania inhibítora ACE. Intestinálny angioedém má byť zahrnutý do diferenciálnej diagnostiky u pacientov užívajúcich inhibítory ACE s bolesťou brucha.

Kombinácia perindoprilu so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovaná v dôsledku zvýšeného rizika angioedému (pozri časť 4.3). Sakubitril/valsartan nesmie byť podaný skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Ak je liečba sakubitrilom/valsartanom ukončená, liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5). Súbežné používanie inhibítorov ACE s NEP inhibítormi (napr. racekadotril), mTOR inhibítormi (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) môže viesť k zvýšenému riziku angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.5). Pri začatí liečby racekadotrilom, inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptínmi (napr. linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín) u pacientov, ktorí už užívajú inhibítor ACE, je potrebná opatrnosť.

#### *Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie*

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

#### *Anafylaktoidné reakcie počas LDL aferézy*

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

#### *Hemodialyzovaní pacienti*

U pacientov dialyzovaných pomocou vysokopriepustných membrán (napr. AN 69®) a súbežne liečených inhibítorom ACE boli zaznamenané anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov je potrebné zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej skupiny antihypertenzív.

#### *Primárny aldosteronizmus*

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

#### *Gravidita*

Inhibítory ACE sa nemajú začať užívať počas gravidity. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe inhibítorom ACE nepovažuje za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú otehotnieť, majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený profil bezpečnosti pre používanie v gravidite. V prípade diagnostikovanej gravidity sa má okamžite ukončiť liečba inhibítormi ACE a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6).

#### *Hepatálna encefalopatia*

Pri poruche funkcie pečene môžu tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká spôsobiť, najmä v

případe nerovnováhy elektrolytov, hepatálnu encefalopatiu, ktorá môže prechádzať do hepatálnej kómy. V takomto prípade sa má podávanie diuretika ihneď ukončiť.

#### *Fotosenzitivita*

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

#### Opatrenia pri používaní

##### *Funkcia obličiek*

- V prípadoch ťažkej poruchy funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) je liečba kontraindikovaná.
- U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 60 ml/min) je liečba Co-Amlessou Neo obsahujúcou 10 mg/2,5 mg kombinácie perindopril/indapamid (t.j. Co-Amlessa Neo 10 mg/2,5 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg) kontraindikovaná.
- U niektorých hypertenzných pacientov bez existujúcich zjavných obličkových lézií a u ktorých renálne krvné testy potvrdzujú funkčnú renálnu insuficienciu sa má liečba ukončiť a ak je to možné, znova začať buď pri nízkej dávke alebo len s jednou zložkou lieku.

U týchto pacientov bude bežné lekárske sledovanie zahŕňať časté monitorovanie draslíka a kreatinínu, a to po dvoch týždňoch liečby a potom každé dva mesiace počas obdobia terapeutickej stabilizácie. Renálne zlyhanie bolo zaznamenané hlavne u pacientov so závažným zlyháváním srdca alebo so základným renálnym zlyhaním vrátane stenózy renálnej artérie. Liek sa obvykle neodporúča v prípade bilaterálnej stenózy renálnej artérie alebo pri jednej funkčnej obličke.

- Riziko arteriálnej hypotenzie a/alebo renálnej insuficiencie (v prípade srdcovej insuficiencie, deplécie vody a elektrolytov, atď...): Výrazná stimulácia systému renín-angiotenzín-aldosterón perindoprilom bola pozorovaná najmä pri výraznej deplécii vody a elektrolytov (prísna diéta bez príjmu sodíka alebo dlhodobá diuretická liečba), u pacientov, ktorých krvný tlak bol na začiatku nízky, v prípade stenózy renálnej artérie, kongestívneho srdcového zlyhania alebo cirhózy s edémom a ascitom.  
Blokovanie tohto systému inhibítorom angiotenzín konvertujúceho enzýmu môže preto spôsobiť, obzvlášť v čase prvého podania a počas prvých dvoch týždňov liečby, náhly pokles krvného tlaku a/alebo zvýšenie plazmatických hladín kreatinínu s prejavom funkčnej renálnej insuficiencie. Príležitostne môže byť nástup akútny, hoci zriedkavý, a s premenlivým časom do nástupu. V takýchto prípadoch sa má potom liečba začať nižšou dávkou a tá sa má postupne zvyšovať. U pacientov s ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením môže nadmerné zníženie krvného tlaku spôsobiť infarkt myokardu alebo cerebrovaskulárnu príhodu.
- Tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká sú plne účinné len pri normálnej funkcii obličiek alebo pri miernej poruche funkcie obličiek (hladiny kreatinínu nižšie ako približne 25 mg/l, t.j. 220 μmol/l u dospelých). U starších pacientov sa majú hodnoty plazmatických hladín kreatinínu upraviť tak, aby zohľadnili vek, telesnú hmotnosť a pohlavie pacienta.

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

- Amlodipín sa môže používať u pacientov s renálnym zlyhaním v normálnych dávkach. Zmeny plazmatických koncentrácií amlodipínu nesúvisia so stupňom poruchy funkcie obličiek.
- Účinok fixnej kombinácie Co-Amlessa Neo sa neskúšal u pacientov s renálnou dysfunkciou. U pacientov s poruchou funkcie obličiek majú dávky Co-Amlessy Neo zohľadňovať dávky jednotlivých zložiek užívaných samostatne.

### *Hypotenzia a deplécia vody a sodíka*

- V prípade už existujúcej deplécie sodíka (zvlášť u pacientov so stenózou renálnej artérie) existuje riziko náhlej hypotenzie. Preto sa má vykonávať systematické sledovanie klinických prejavov deplécie vody a elektrolytov, ktoré sa môžu objaviť pri pridruženej epizóde hnačky alebo vracania. U týchto pacientov sa má vykonávať pravidelné monitorovanie plazmatických elektrolytov.

Výrazná hypotenzia môže vyžadovať podanie intravenózneho infúzie fyziologického roztoku.

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

- Pokles hladín sodíka môže byť spočiatku asymptomatický, a preto je potrebné pravidelné sledovanie. Sledovanie má byť ešte častejšie u starších a u cirhotických pacientov (pozri časti 4.8 a 4.9). Každá diuretická liečba môže spôsobiť hyponatriémiu, niekedy s veľmi vážnymi následkami. Hyponatriémia s hypovolémiou môže spôsobiť dehydratáciu a ortostatickú hypotenziu. Spolu so stratou chloridových iónov môže viesť k sekundárnej kompenzačnej metabolickej alkalóze: výskyt a stupeň tohto účinku je mierny.

### *Draslík v plazme*

- Kombinácia indapamidu s perindoprilom a amlodipínom nepredchádza nástupu hypokaliémie, najmä u diabetických pacientov alebo u pacientov s renálnym zlyhaním. Rovnako ako pri akomkoľvek inom antihypertenzíve v kombinácii s diuretikom sa majú pravidelne monitorovať hladiny draslíka v plazme.
- Zvýšenie hladín draslíka v sére bolo pozorované u niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane perindoprilu, inhibítory ACE môžu spôsobiť hyperkaliémiu, pretože inhibujú uvoľňovanie aldosterónu. Účinok zvyčajne nie je významný u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Medzi rizikové faktory výskytu hyperkaliémie patria renálna insuficiencia, zhoršenie funkcie obličiek, vek (> 70 rokov), diabetes mellitus, pridružené udalosti, obzvlášť dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza a súbežné užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka; alebo pacienti užívajúci iné lieky spôsobujúce zvýšenie hladín draslíka v sére (napr. heparín, kotrimoxazol, známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol) a najmä antagonisty aldosterónu alebo blokátory receptorov angiotenzínu. Použitie doplnkov draslíka, draslík šetriacich diuretík alebo soľných náhrad s obsahom draslíka môže hlavne u pacientov s poruchou funkcie obličiek viesť k významnému nárastu draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť závažné, niekedy fatálne arytmie. Draslík šetriace diuretiká a blokátory receptorov angiotenzínu sa majú používať opatrne u pacientov užívajúcich inhibítory ACE a majú sa monitorovať sérové hladiny draslíka a funkcia obličiek. Ak sa súbežné použitie vyššie uvedených látok považuje za potrebné, majú sa užívať s opatrnosťou a s častým sledovaním hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).
- Deplécia draslíka s hypokaliémiou je hlavné riziko spojené s tiazidovými a tiazidom príbuznými diuretikami. Hypokaliémia môže spôsobiť svalové poruchy. Boli hlásené prípady rabdomyolýzy, hlavne v súvislosti so závažnou hypokaliémiou. Riziku zníženia hladín draslíka (< 3,4 mmol/l) sa má zabrániť u niektorých vysokorizikových skupín, ako sú starší pacienti a/alebo podvyživené osoby, užívajúci viac liekov súbežne alebo nie, cirhotickí pacienti s edémom a ascitom, pacienti s ochorením koronárnych artérií a pacienti so zlyhávaním srdca. V takýchto prípadoch hypokaliémia zvyšuje kardiotoxicitu kardioglykozidov a riziko vzniku porúch rytmu. Riziková sú aj pacienti s predĺženým QT intervalom, či už kongenitálneho alebo iatrogénneho pôvodu. Hypokaliémia, tak ako bradykardia, pôsobí ako faktor, ktorý podporuje vznik závažných porúch rytmu, obzvlášť torsades de pointes, ktoré môžu byť fatálne. Vo všetkých prípadoch je potrebné častejšie vyšetrovanie hladín draslíka. Prvé vyšetrenie plazmatických hladín draslíka sa má uskutočniť počas prvého týždňa po začatí liečby. Ak sa zaznamenajú nízke hladiny draslíka, vyžaduje sa ich úprava. Hypokaliémia zistená v súvislosti s nízkou koncentráciou horčička v sére môže byť refraktérna na liečbu, pokiaľ nie je sérový horčiček

upravený.

#### *Horčík v plazme*

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

#### *Vápnik v plazme*

Tiazidové diuretiká a tiazidom príbuzné diuretiká môžu znížiť vylučovanie vápnika v moči a spôsobiť mierne a prechodné zvýšenie plazmatických hladín vápnika. Významne zvýšené hladiny vápnika môžu byť spojené s nediagnostikovaným hyperparatyreoidizmom. V takomto prípade má byť pred vyšetrením funkcie prištítnych teliesok liečba zastavená (pozri časť 4.8).

#### *Renovaskulárna hypertenzia*

Liečba renovaskulárnej hypertenzie je revaskularizácia. Aj napriek tomu môžu byť inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu prínosné u pacientov s renovaskulárnou hypertenziou, ktorí čakajú na chirurgický zákrok, alebo keď uskutočnenie tohto zákroku nie je možné.

Ak je Co-Amlessa Neo predpísaná pacientom so známou alebo predpokladanou stenózou renálnej artérie, liečba sa má začať v nemocničnom zariadení s nízkou dávkou a má sa monitorovať funkcia obličiek a hladiny draslíka, keďže u niektorých pacientov sa rozvinula funkčná renálna insuficiencia, ktorá sa upravila po ukončení liečby.

#### *Kašeľ*

Pri používaní inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu bol zaznamenaný suchý kašeľ. Je charakteristický svojou perzistenciou a vymiznutím po vysadení liečby. V prípade výskytu tohto symptómu sa má uvažovať o iatrogénnej etiológii. Ak sa naďalej uprednostňuje preskripcia inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu, môže sa zväziť pokračovanie liečby.

#### *Ateroskleróza*

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

#### *Hypertenzná kríza*

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu v prípade hypertenznej krízy neboli stanovené.

#### *Zlyhávanie srdca/závažná srdcová nedostatočnosť*

Pacienti so zlyhávaním srdca majú byť liečení s opatnosťou. V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdii u pacientov so závažným zlyhávaním srdca (NYHA trieda III a IV) bolo hlásenie výskytu pľúcneho edému častejšie v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine, ktorá dostávala placebo. U pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca sa majú blokátory kalciového kanála vrátane amlodipínu používať s opatnosťou, pretože môžu zvýšiť riziko ďalších kardiovaskulárnych príhod a mortality. U pacientov so závažnou srdcovou nedostatočnosťou (stupeň IV) sa má liečba začať pod lekárskeho dohľadom so zníženou úvodnou dávkou. Liečba betablokátormi u hypertenzných pacientov s koronárnou insuficienciou sa nemá ukončiť: inhibítor ACE sa má pridať k betablokátoru.

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

Inhibítory ACE sa majú podávať opatrne pacientom s obštrukciou výtokovej časti ľavej komory.

#### *Diabetickí pacienti*

U pacientov s inzulín dependentným diabetom mellitus (spontánna tendencia k zvýšeným hladinám draslíka) sa má liečba začať pod lekárskeho dohľadom so zníženou úvodnou dávkou. Hladiny glykémie sa majú pozorne monitorovať u diabetických pacientov, ktorí boli predtým liečení perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom, najmä počas prvého mesiaca liečby inhibítormi ACE. Monitorovanie glukózy v krvi je dôležité u diabetických pacientov, najmä ak sú hladiny draslíka nízke.

#### *Etnické rozdiely*

Rovnako ako iné inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, aj perindopril je zjavne 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.

#### *Operácia/anestézia*

Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu môžu v prípade anestézie spôsobovať hypotenziu, najmä ak podané anestetikum je látka s hypotenzným potenciálom.

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

#### *Porucha funkcie pečene*

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

U pacientov s poruchou funkcie pečene je polčas amlodipínu predĺžený a hodnoty plochy pod krivkou (*Area Under the Curve*, AUC) sú vyššie; odporúčania pre dávkovanie neboli stanovené. Podávanie amlodipínu sa má preto začať na dolnej hranici dávkovacieho rozmedzia a je potrebná opatrnosť na začiatku liečby, ako aj pri zvyšovaní dávky. Pomalá titrácia dávky a starostlivé monitorovanie sa môžu vyžadovať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene.

Účinok kombinácie Co-Amlessy Neo sa neskúšal u pacientov s hepatálnou dysfunkciou. S prihliadnutím na účinok jednotlivých zložiek tejto kombinácie je Co-Amlessa Neo kontraindikovaná u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene a u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene treba postupovať s opatrnosťou.

#### *Kyselina močová*

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

#### *Staršie osoby*

Pred začatím liečby sa má vyšetriť funkcia obličiek a hladiny draslíka. Úvodná dávka sa následne upraví podľa odpovede krvného tlaku, najmä v prípade deplécie vody a elektrolytov, aby sa zabránilo náhlemu vzniku hypotenzie.

U starších pacientov sa má dávka amlodipínu zvyšovať opatrne (pozri časti 4.2 a 5.2).

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

Sulfónamid alebo deriváty sulfónamidu môžu spôsobiť idiosynkratickú reakciu, vedúcu k choroidálnej efúzii s poruchou zorného poľa, prechodnej myopii a akútnemu glaukómu s uzavretým uhlom. Medzi príznaky patrí akútny nástup zníženej zrakovej ostrosti alebo bolesť oka a zvyčajne sa vyskytujú do niekoľkých hodín až týždňov od začatia liečby. Neliečený akútny glaukóm s uzavretým uhlom môže viesť k trvalej strate zraku. Primárnou liečbou je čo najrýchlejšie vysadenie lieku. Ak vnútroočný tlak zostáva nekontrolovaný, môže byť potrebné zvážiť rýchle lekárske alebo chirurgické ošetrenie. Rizikové faktory pre vznik akútneho glaukómu s uzavretým uhlom môžu zahŕňať anamnézu alergie na sulfónamid alebo penicilín.

#### *Športovci*

Športovci majú vziať do úvahy, že tento liek obsahuje účinnú látku, ktorá môže spôsobiť pozitívnu reakciu pri dopingových testoch.

#### Sodík

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

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Údaje z klinických skúšaní ukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu 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 používanie inhibítorov ACE so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože sa môže zvyšovať riziko angioedému (pozri časti 4.3 a 4.4). Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu.

Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.4).

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

*Lieky indukujúce hyperkaliémiu:*

Hoci sérový draslík zvyčajne zostáva v normálnych medziach, u niektorých pacientov liečených Co-Amlessou Neo sa môže vyskytnúť hyperkaliémia. Niektoré lieky alebo terapeutické skupiny môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskiren, draselné soli, draslík šetriace diuretiká (napr. spironolaktón, triamterén alebo amilorid), inhibítory ACE, antagonisty receptorov angiotenzínu-II, nesteroidné protizápalové lieky (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*, NSAID), heparíny, imunosupresíva ako cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim a kotrimoxazol (trimetoprim / sulfametoxazol), pretože je známe, že trimetoprim pôsobí ako draslík šetriace diuretikum ako amilorid. Kombinácia týchto liekov zvyšuje riziko hyperkaliémie. Kombinácia Co-Amlessy Neo s vyššie uvedenými liekmi sa preto neodporúča. Ak je indikované súbežné použitie, majú sa používať opatrne a s častým monitorovaním draslíka v sére.

*Kontraindikované súbežné použitie (pozri časť 4.3):*

Aliskiren: 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 dialýza alebo hemofiltrácia s určitými vysokopriepustnými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza lipoproteínov s nízkou hustotou so síranom dextránu v dôsledku zvýšeného rizika závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Pokiaľ je táto liečba potrebná, má sa zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.

*Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča:*

| <b>Zložka</b>         | <b>Známa interakcia s nasledujúcim liekom</b> | <b>Interakcia s iným liekom</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| perindopril/indapamid | Lítium                                        | Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE boli zaznamenané reverzibilné zvýšenia sérových koncentrácií lítia a jeho toxicity. Použitie perindoprilu v kombinácii s indapamidom spolu s lítiom sa neodporúča, ale ak sa potvrdí, že táto kombinácia je nutná, je potrebné starostlivo monitorovať hladiny lítia v sére (pozri časť 4.4). |
| perindopril           | Aliskiren                                     | U iných pacientov, ako sú diabetickí pacienti alebo pacienti s poruchou funkcie                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|           |                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |                                                                         | obličiek, sa zvyšuje riziko hyperkaliémie, zhoršenia funkcie obličiek a kardiovaskulárnej morbidity a mortality (pozri časť 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|           | Súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom angiotenzínového receptora  | V literatúre sa zaznamenalo, že u pacientov s preukázaným aterosklerotickým ochorením, zlyháváním srdca alebo diabetom s poškodením cieľového orgánu sa súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptorov angiotenzínu spája s vyššou frekvenciou hypotenzie, synkopy, hyperkaliémie a zhoršením funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím samotného blokátora systému renín-angiotenzín-aldosterón. Duálna blokáda (napr. kombinácia inhibítora ACE s antagonistom receptorov angiotenzínu II) sa má obmedziť na individuálne definované prípady s dôkladným monitorovaním funkcie obličiek, hladín draslíka a krvného tlaku (pozri časť 4.4). |
|           | Estramustín                                                             | Riziko zvýšenia nežiaducich účinkov ako angioneurotický edém (angioedém).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|           | Draslík šetriace lieky (napr. triamterén, amilorid,...), draslík (soli) | Hyperkaliémia (potenciálne smrteľná), najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (aditívne hyperkaliemické účinky). Kombinácia perindoprilu s vyššie uvedenými liekmi sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je ich súbežné použitie napriek tomu indikované, majú byť používané s opatrnosťou a pri častom monitorovaní hladín draslíka v sére. Pre použitie spironolaktónu pri zlyhávaní srdca, pozri „Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú starostlivosť“.                                                                                                                                                                                                                         |
| amlodipín | Dantrolén (infúzia)                                                     | U zvierat sú po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozorované smrteľné komorové fibrilácie a kardiovaskulárny kolaps v spojení s hyperkaliémiou.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|  |                                      |                                                                                                                                                                                                              |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                      | Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri liečbe malígnej hypertermie vyhýbali súbežnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov ako je amlodipín. |
|  | Grapefruit alebo grapefruitová šťava | U niektorých pacientov môže dôjsť k zvýšeniu biologickej dostupnosti s následným zosilnením účinkov na zníženie krvného tlaku.                                                                               |

*Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú starostlivosť:*

| <b>Zložka</b>         | <b>Známa interakcia s nasledujúcim liekom</b>                                            | <b>Interakcia s iným liekom</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| perindopril/indapamid | Baklofén                                                                                 | Zosilnený antihypertenzný účinok. Monitorovanie krvného tlaku a v prípade potreby úprava dávky antihypertenzíva.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                       | Nesteroidné protizápalové lieky (vrátane kyseliny acetylsalicylovej vo vysokých dávkach) | Ak sa inhibítory ACE podávajú súbežne s nesteroidnými protizápalovými liekmi (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSAID), môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzného účinku. Súbežné užívanie inhibítorov ACE a NSAID môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcií obličiek vrátane možného akútneho zlyhania obličiek a k zvýšeniu sérových hladín draslíka, predovšetkým u pacientov s už existujúcim oslabením funkcií obličiek. Táto kombinácia sa má podávať opatrne, predovšetkým u starších pacientov. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zväžiť monitorovanie funkcií obličiek po začatí súbežnej liečby a potom v pravidelných intervaloch. |
| perindopril           | Antidiabetiká (inzulín, perorálne hypoglykemiká)                                         | Epidemiologické štúdie naznačili, že súbežné podávanie inhibítorov ACE a antidiabetík (inzulíny, perorálne hypoglykemiká)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|  |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                       | môže spôsobiť zvýšenie účinku na zníženie hladiny glukózy v krvi s rizikom vzniku hypoglykémie. Tento jav sa zdá byť pravdepodobnejší počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|  | Draslík nešetriace diuretiká                          | <p>U pacientov užívajúcich diuretiká a najmä u tých, ktorí majú depléciu objemu a/alebo solí, môže dôjsť k nadmernému poklesu krvného tlaku po začatí liečby inhibítorom ACE. Možnosť hypotenzných účinkov sa môže znížiť vysadením diuretika, zvýšením objemu alebo príjmu solí pred začatím liečby nízkymi a postupne sa zvyšujúcimi dávkami perindoprilu.</p> <p>Pri arteriálnej hypertenzii, kedy predchádzajúca liečba diuretikom môže spôsobiť depléciu solí/objemu, sa buď musí pred začatím liečby inhibítorom ACE vysadiť diuretikum, a v takom prípade sa potom môže znovu použiť diuretikum nešetriace draslík, alebo sa musí začať liečba inhibítorom ACE s nízkou a postupne sa zvyšujúcou dávkou.</p> <p>Pri kongestívnom zlyhávaní srdca liečenom diuretikom sa má začať liečba inhibítorom ACE s veľmi nízkou dávkou, prípadne po znížení dávky pridaného diuretika nešetriaceho draslík.</p> <p>Vo všetkých prípadoch sa musí monitorovať funkcia obličiek (hladiny kreatinínu) počas prvých niekoľkých týždňov liečby inhibítorom ACE.</p> |
|  | Draslík šetriace diuretiká (eplerenón, spironolaktón) | <p>Eplerenón alebo spironolaktón v dávkach medzi 12,5 mg až 50 mg denne a nízke dávky inhibítorov ACE:</p> <p>Pri liečbe zlyhávania srdca triedy II - IV (NYHA) s ejekčnou frakciou &lt; 40 % a predošlou liečbou inhibítorami</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|           |                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           |                                                                                                                            | ACE a slučkovými diuretikami je riziko hyperkaliémie potenciálne smrteľné, najmä v prípade nedodržania preskripčných odporúčaní týkajúcich sa tejto kombinácie. Pred začatím liečby touto kombináciou skontrolujte absenciu hyperkaliémie a poruchy funkcie obličiek. Dôkladné monitorovanie kaliémie a kreatinémie sa odporúča na začiatku liečby raz týždenne v prvom mesiaci liečby a potom raz za mesiac.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| indapamid | Lieky indukujúce torsades de pointes                                                                                       | Pre riziko vzniku hypokaliémie sa má indapamid podávať s opatrnosťou v kombinácii s liekmi vyvolávajúcimi <i>torsades de pointes</i> , ako sú okrem iného: <ul style="list-style-type: none"> <li>- antiarytmiká triedy Ia (napr. chinidín, hydrochinidín, dizopyramid);</li> <li>- antiarytmiká triedy III (napr. amiodarón, dofetilid, ibutilid, bretýlium, sotalol);</li> <li>- niektoré antipsychotiká: fenotiazíny (napr. chlórpromazín, cyamemazín, levomepromazín, tioridazín, trifluoperazín), benzamidy (napr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butyrofenóny (napr. droperidol, haloperidol), iné antipsychotiká (napr. pimozid), iné látky (napr. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycín i.v., halofantrín, mizolastín, moxifloxacín, pentamidín, sparfloxacín, vinkamín i.v., metadón, astemizol, terfenadín).</li> </ul> Prevenia nízkych hladín draslíka a v prípade potreby ich úprava: monitorovanie QT intervalu. |
|           | Amfotericín B (i.v. podanie), glukokortikoidy a mineralokortikoidy (systémové podanie), tetrakozaktid, stimulačné laxatíva | Zvýšené riziko nízkych hladín draslíka (aditívny účinok). Monitorovanie hladín draslíka a v prípade potreby ich úprava; zvláštna pozornosť je potrebná v prípade liečby kardioglykozidmi. Majú sa používať nestimulačné laxatíva.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|           |                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|           | Kardioglykozidy   | Hypokaliémia a/alebo hypomagneziémia predisponujú k toxickým účinkom kardioglykozidov. Odporúča sa monitorovanie draslíka a horčíka v plazme a EKG. V prípade potreby sa má liečba prehodnotiť.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|           | Alopurinol        | Súbežná liečba indapamidom môže zvýšiť výskyt reakcií z precitlivenosti na alopurinol.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| amlodipín | Induktory CYP3A4  | Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, <i>Hypericum perforatum</i> – ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zvažiť regulácia dávky počas súbežnej liečby a po nej.                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|           | Inhibítory CYP3A4 | Súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítory proteáz, azolové antimykotiká, makrolidy, ako erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže viesť k výraznému zvýšeniu expozície amlodipínu. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike môže byť viac výraznejší u starších pacientov. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky. U pacientov užívajúcich klaritromycín s amlodipínom je zvýšené riziko hypotenzie. V prípade podávania amlodipínu súbežne s klaritromycínom sa odporúča starostlivé sledovanie pacientov. |

*Súbežné použitie, ktoré treba vziať do úvahy:*

| <b>Zložka</b>                       | <b>Známa interakcia s nasledujúcim liekom</b> | <b>Interakcia s iným liekom</b>                                                    |
|-------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| perindopril/indapamid/<br>amlodipín | Antidepresíva<br>podobné                      | Zvýšený antihypertenzný účinok a zvýšené riziko ortostatickej hypotenzie (aditívny |

|             |                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|             | imipramínu (tricyklické), neuroleptiká                                                    | účinkok).                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|             | Iné antihypertenzíva                                                                      | Použitie ďalších antihypertenzív môže spôsobiť ďalšie zníženie krvného tlaku.                                                                                                                                                                                                                 |
|             | Kortikosteroidy, tetrakozaktid                                                            | Zníženie antihypertenzného účinku (retencia solí a vody spôsobená kortikosteroidmi).                                                                                                                                                                                                          |
| perindopril | Antihypertenzíva a vazodilatanciá                                                         | Súbežné použitie s nitroglycerínom a inými nitrátmi alebo inými vazodilatanciami môže spôsobiť ďalšie zníženie krvného tlaku.                                                                                                                                                                 |
|             | Alopurinol, cytostatiká alebo imunosupresíva, systémové kortikosteroidy alebo prokaínamid | Súbežné podávanie s inhibítormi ACE môže viesť k zvýšeniu rizika leukopénie.                                                                                                                                                                                                                  |
|             | Anestetiká                                                                                | Inhibítory ACE môžu zosilniť hypotenzné účinky niektorých anestetík.                                                                                                                                                                                                                          |
|             | Diuretiká (tiazidové alebo slučkové diuretiká)                                            | Pri začatí liečby perindoprilom môže viesť predchádzajúca liečba vysokými dávkami diuretík k deplécii objemu a riziku vzniku hypotenzie.                                                                                                                                                      |
|             | Sympatomimetiká                                                                           | Sympatomimetiká môžu znížiť antihypertenzný účinok inhibítorov ACE.                                                                                                                                                                                                                           |
|             | Zlato                                                                                     | Nitritoidné reakcie (príznaky zahŕňajú sčervenanie tváre, nauzeu, vracanie a hypotenziu) boli hlásené zriedkavo u pacientov liečených injekčne podávaným zlatom (aurotiomalát sodný) a súbežne inhibítorom ACE vrátane perindoprilu.                                                          |
| indapamid   | Metformín                                                                                 | Laktátová acidóza vyvolaná metformínom, spôsobená možnou funkčnou renálnou insuficienciou súvisiacou s diuretikami a najmä so slučkovými diuretikami. Nepoužívajte metformín, ak plazmatické hladiny kreatinínu prekročia 15 mg/l (135 mikromol/l) u mužov a 12 mg/l (110 mikromol/l) u žien. |
|             | Jódované kontrastné látky                                                                 | V prípade dehydratácie spôsobenej diuretikami existuje zvýšené riziko vzniku akútnej renálnej insuficiencie, najmä ak sú použité vysoké dávky jódovaných kontrastných látok. Pred podaním jódovanej látky sa má vykonať rehydratácia.                                                         |
|             | Vápnik (solí)                                                                             | Riziko zvýšených hladín vápnika v dôsledku zníženého vylučovania vápnika v moči.                                                                                                                                                                                                              |
|             | Cyklosporín                                                                               | Riziko zvýšených hladín kreatinínu s nezmenenými hladinami cirkulujúceho cyklosporínu, aj pri stavoch bez deplécie solí a vody.                                                                                                                                                               |
| amlodipín   | Atorvastatín, digoxín alebo warfarín                                                      | V klinických interakčných štúdiách nemal amlodipín žiadny vplyv na farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu alebo warfarínu.                                                                                                                                                                   |
|             | Takrolimus                                                                                | Pri súbežnom podávaní s amlodipínom je riziko zvýšených hladín takrolimu v krvi. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, vyžaduje                                                                                                                                                                |

|  |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                      | podávanie amlodipínu u pacienta liečeného takrolimom monitorovanie hladín takrolimu v krvi a ak je to potrebné, úpravu dávky takrolimu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|  | Mechanistický cieľ rapamycínových (mTOR) inhibítorov | Inhibítory mTOR ako sirolimus, temsirolimus a everolimus sú substráty CYP3A4. Amlodipín je slabý inhibítor CYP3A4. Pri súbežnom používaní inhibítorov mTOR môže amlodipín zvýšiť expozíciu inhibítorom mTOR.                                                                                                                                                                                                                                         |
|  | Cyklosporín                                          | Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s cyklosporínom a amlodipínom u zdravých dobrovoľníkov alebo inej populácie, s výnimkou pacientov po transplantácii obličky, u ktorých sa pozorovalo premenlivé zvyšovanie minimálnej koncentrácie cyklosporínu (priemerne 0 % - 40 %). U pacientov po transplantácii obličky užívajúcich amlodipín je potrebné zvážiť monitorovanie hladín cyklosporínu a ak je to nevyhnutné, znížiť dávku cyklosporínu. |
|  | Simvastatín                                          | Súbežné podávanie viacnásobných dávok amlodipínu 10 mg so simvastatínom 80 mg viedlo k 77 % zvýšeniu expozície simvastatínu v porovnaní so samotným simvastatínom. U pacientov užívajúcich amlodipín obmedzte dávku simvastatínu na 20 mg denne.                                                                                                                                                                                                     |

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Vzhľadom na účinky jednotlivých zložiek v tejto fixnej kombinácii liečiv na graviditu a laktáciu sa Co-Amlessa Neo počas prvého trimestra gravidity neodporúča. Co-Amlessa Neo je kontraindikovaná počas druhého a tretieho trimestra gravidity. Co-Amlessa Neo nie je odporúčaná počas laktácie. Rozhodnutie, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť liečbu Co-Amlessou Neo, sa má vykonať po zvážení dôležitosti liečby pre matku.

##### Gravidita

###### *Perindopril:*

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

Používanie inhibítorov ACE je kontraindikované počas 2. a 3. trimestra gravidity (pozri časti 4.3 a 4.4).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity nebol presvedčivý; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pokiaľ sa pokračovanie v liečbe inhibítorom ACE nepovažuje za nevyhnutné, pacientky, ktoré plánujú otehotnieť, majú prejsť na alternatívnu antihypertenznú liečbu, ktorá má stanovený profil bezpečnosti pre používanie v gravidite. V prípade diagnostikovanej gravidity sa má okamžite prerušiť liečba inhibítormi ACE a ak je to vhodné, má sa začať s alternatívnou liečbou.

Je známe, že expozícia liečbe inhibítorom ACE počas druhého a tretieho trimestra vyvoláva fetotoxickú u ľudí (znížené funkcie obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (renálne zlyhanie, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3).

Ak dôjde k expozícii inhibítorom ACE od druhého trimestra gravidity, odporúča sa vykonať ultrazvukovú kontrolu funkcií obličiek a lebky.

Dojčatá, ktorých matky užívali inhibítory ACE, sa majú starostlivo sledovať kvôli hypotenzii (pozri tiež časti 4.3 a 4.4).

*Indapamid:*

O použití indapamidu u gravidných žien nie sú žiadne alebo sú obmedzené údaje (menej ako 300 ukončených gravidít).

Dlhodobé vystavenie účinku tiazidu počas tretieho trimestra gravidity môže znížiť plazmatický objem matky, ako aj uteroplacentárny tok krvi, čo môže spôsobiť fetoplacentárnu ischémiu a spomalenie rastu. Okrem toho boli hlásené zriedkavé prípady hypoglykémie a trombocytopenie u novorodencov po vystavení účinku tiazidu na konci gravidity. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé vplyvy na reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

*Amlodipín:*

Bezpečnosť amlodipínu počas gravidity u žien nebola stanovená.

V štúdiách so zvieratami bola pri vysokých dávkach pozorovaná reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Co-Amlessa Neo sa neodporúča počas laktácie.

*Perindopril:*

Pretože nie sú dostupné informácie týkajúce sa užívania perindoprilu počas dojčenia, perindopril sa neodporúča a je preferovaná alternatívna liečba s lepšie definovaným bezpečnostným profilom počas dojčenia, najmä ak je dojčené dieťa novorodenec alebo sa narodilo predčasne.

*Indapamid:*

O vylučovaní indapamidu/metabolitov do ľudského mlieka nie sú dostatočné informácie. Môže sa vyskytnúť precitlivenosť na deriváty sulfónamidov a hypokaliémia. Riziko pre novorodencov/dojčatá sa nemôže vylúčiť.

Indapamid je veľmi podobný tiazidovým diuretikám, ktoré boli počas dojčenia spojené s poklesom, alebo až potlačením vylučovania mlieka.

*Amlodipín:*

Amlodipín sa vylučuje do ľudského mlieka. Podiel dávky užitej matkou, ktorý dostane dojča, sa odhaduje v medzikvartilovom rozsahu 3 – 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu u dojčiat nie je známy.

Fertilita

*Spoločné pre perindopril a indapamid:*

Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch nepreukázali vplyv na fertilitu samcov a samíc (pozri časť 5.3). Nepredpokladá sa účinok na fertilitu u ľudí.

*Amlodipín:*

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

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

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch Co-Amlessy Neo na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Perindopril a indapamid nemajú vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ale u

niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť individuálne reakcie súvisiace s nízkym krvným tlakom.

Amlodipín môže mať zanedbateľný alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak pacienti užívajúci amlodipín trpia závratmi, bolesťou hlavy, únavou, slabosťou alebo nauzeou, ich schopnosť reagovať môže byť znížená. V dôsledku toho môže byť znížená schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Opatrnosť sa odporúča hlavne na začiatku liečby.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami spojenými s užívaním perindoprilu, indapamidu a amlodipínu podávanými samostatne sú: závrat, bolesť hlavy, parestézia, somnolencia, dysgeúzia, porucha videnia, diplopia, tinitus, vertigo, palpitácie, sčervenanie, hypotenzia (a účinky spojené s hypotenziou), kašeľ, dyspnoe, gastrointestinálne poruchy (bolesť brucha, zápcha, hnačka, dyspepsia, nauzea, vracanie, zmena činnosti čriev), hypokaliémia, svrbenie, vyrážka, makulopapulárna vyrážka, svalové spazmy, opuch členkov, asténia, edém a únava.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nasledujúce nežiaduce účinky boli pozorované počas liečby perindoprilom, indapamidom alebo amlodipínom a sú zoradené podľa nasledujúcich kategórií frekvencie:

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 (z dostupných údajov).

| Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA | Nežiaduce účinky                                                 | Frekvencia      |                 |                 |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                                                  |                                                                  | Perindopril     | Indapamid       | Amlodipín       |
| <i>Infekcie a nákazy</i>                         | rinitída                                                         | veľmi zriedkavé | -               | menej časté     |
| <i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>       | eozinofília                                                      | menej časté *   | -               | -               |
|                                                  | agranulocytóza (pozri časť 4.4)                                  | veľmi zriedkavé | veľmi zriedkavé | -               |
|                                                  | aplastická anémia                                                | -               | veľmi zriedkavé | -               |
|                                                  | pancytopénia                                                     | veľmi zriedkavé | -               | -               |
|                                                  | leukopénia (pozri časť 4.4)                                      | veľmi zriedkavé | veľmi zriedkavé | veľmi zriedkavé |
|                                                  | neutropénia (pozri časť 4.4)                                     | veľmi zriedkavé | -               | -               |
|                                                  | hemolytická anémia                                               | veľmi zriedkavé | veľmi zriedkavé | -               |
| <i>Poruchy imunitného systému</i>                | trombocytopénia (pozri časť 4.4)                                 | veľmi zriedkavé | veľmi zriedkavé | veľmi zriedkavé |
|                                                  | hypersenzitivita                                                 | -               | menej časté     | veľmi zriedkavé |
| <i>Poruchy endokrinného systému</i>              | syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)   | zriedkavé       | -               | -               |
| <i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>              | hypoglykémia (pozri časti 4.4 a 4.5)                             | menej časté*    | -               | -               |
|                                                  | hyperkaliémia, reverzibilná po prerušení liečby (pozri časť 4.4) | menej časté *   | -               | -               |
|                                                  | hyponatriémia (pozri časť 4.4)                                   | menej časté *   | menej časté     | -               |
|                                                  | hyperglykémia                                                    | -               | -               | veľmi zriedkavé |
|                                                  | hyperkalciémia                                                   | -               | veľmi zriedkavé | -               |
|                                                  | hypokaliémia (pozri časť 4.4)                                    | -               | časté           | -               |
|                                                  | hypochlorémia                                                    | -               | zriedkavé       | -               |
|                                                  | hypomagneziémia                                                  | -               | zriedkavé       | -               |
| <i>Psychické poruchy</i>                         | nespavosť                                                        | -               | -               | menej časté     |
|                                                  | poruchy nálady (vrátane úzkosti)                                 | menej časté     | -               | menej časté     |
|                                                  | depresia                                                         | menej časté *   | -               | menej časté     |
|                                                  | poruchy spánku                                                   | menej časté     | -               | -               |
|                                                  | zmätenosť                                                        | veľmi zriedkavé | -               | zriedkavé       |

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

|                                                                   |                                                               |                 |                          |                 |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|
| <i>a mediastína</i>                                               |                                                               |                 |                          |                 |
| <i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>                        | bolesť brucha                                                 | časté           | -                        | časté           |
|                                                                   | zápcha                                                        | časté           | zriedkavé                | časté           |
|                                                                   | hnačka                                                        | časté           | -                        | časté           |
|                                                                   | dyspepsia                                                     | časté           | -                        | časté           |
|                                                                   | nauzea                                                        | časté           | zriedkavé                | časté           |
|                                                                   | vracanie                                                      | časté           | menej časté              | menej časté     |
|                                                                   | sucho v ústach                                                | menej časté     | zriedkavé                | menej časté     |
|                                                                   | zmena činnosti čriev                                          | -               | -                        | časté           |
|                                                                   | hyperplázia d'asien                                           | -               | -                        | veľmi zriedkavé |
|                                                                   | pankreatitída                                                 | veľmi zriedkavé | veľmi zriedkavé          | veľmi zriedkavé |
|                                                                   | gastritída                                                    | -               | -                        | veľmi zriedkavé |
| <i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>                            | hepatitída (pozri časť 4.4)                                   | veľmi zriedkavé | neznáme                  | veľmi zriedkavé |
|                                                                   | žltáčka                                                       | -               | -                        | veľmi zriedkavé |
|                                                                   | porucha funkcie pečene                                        | -               | veľmi zriedkavé          | -               |
| <i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>                          | pruritus                                                      | časté           | -                        | menej časté     |
|                                                                   | vyrážka                                                       | časté           | -                        | menej časté     |
|                                                                   | makulopapulózne vyrážky                                       | -               | časté                    | -               |
|                                                                   | urtikária (pozri časť 4.4)                                    | menej časté     | veľmi zriedkavé          | menej časté     |
|                                                                   | angioedém (pozri časť 4.4)                                    | menej časté     | veľmi zriedkavé          | veľmi zriedkavé |
|                                                                   | alopécia                                                      | -               | -                        | menej časté     |
|                                                                   | purpura                                                       | -               | menej časté              | menej časté     |
|                                                                   | zmeny sfarbenia pokožky                                       | -               | -                        | menej časté     |
|                                                                   | hyperhidróza                                                  | menej časté     | -                        | menej časté     |
|                                                                   | exantém                                                       | -               | -                        | menej časté     |
|                                                                   | fotosenzitívne reakcie                                        | menej časté *   | neznáme (pozri časť 4.4) | veľmi zriedkavé |
|                                                                   | zhoršenie psoriázy                                            | zriedkavé       | -                        | -               |
|                                                                   | pemfigoid                                                     | menej časté *   | -                        | -               |
|                                                                   | multiformný erytém                                            | veľmi zriedkavé | -                        | veľmi zriedkavé |
|                                                                   | Stevensov-Johnsonov syndróm                                   | -               | veľmi zriedkavé          | veľmi zriedkavé |
|                                                                   | exfoliatívna dermatitída                                      | -               | -                        | veľmi zriedkavé |
|                                                                   | toxická epidermálna nekrolýza                                 | -               | veľmi zriedkavé          | neznáme         |
|                                                                   | Quinckeho edém                                                | -               | -                        | veľmi zriedkavé |
| <i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i> | svalové spazmy                                                | časté           | neznáme                  | časté           |
|                                                                   | opuch členka                                                  | -               | -                        | časté           |
|                                                                   | artralgia                                                     | menej časté *   | -                        | menej časté     |
|                                                                   | svalová slabosť                                               | -               | neznáme                  | -               |
|                                                                   | myalgia                                                       | menej časté *   | -                        | menej časté     |
|                                                                   | rabdomyolýza                                                  | -               | neznáme                  | -               |
|                                                                   | bolesť chrbta                                                 | -               | -                        | menej časté     |
|                                                                   | možné zhoršenie existujúceho systémového lupusu erythematosus | -               | neznáme                  | -               |
| <i>Poruchy obličiek</i>                                           | poruchy močenia                                               | -               | -                        | menej časté     |

|                                                   |                                                                     |                 |                 |                 |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <i>a močovej sústavy</i>                          | nočné močenie                                                       | -               | -               | menej časté     |
|                                                   | časté močenie                                                       | -               | -               | menej časté     |
|                                                   | akútne zlyhanie obličiek                                            | zriedkavé       | veľmi zriedkavé | -               |
|                                                   | zlyhanie obličiek                                                   | menej časté     | veľmi zriedkavé | -               |
|                                                   | anúria/oligúria                                                     | zriedkavé       | -               | -               |
| <i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>   | erektilná dysfunkcia                                                | menej časté     | menej časté     | menej časté     |
|                                                   | gynekomastia                                                        | -               | -               | menej časté     |
| <i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i> | asténia                                                             | časté           | -               | časté           |
|                                                   | únava                                                               | -               | zriedkavé       | časté           |
|                                                   | edém                                                                | -               | -               | veľmi časté     |
|                                                   | bolesť v oblasti hrudníka                                           | menej časté *   | -               | menej časté     |
|                                                   | bolesť                                                              | -               | -               | menej časté     |
|                                                   | malátnosť                                                           | menej časté *   | -               | menej časté     |
|                                                   | periférny edém                                                      | menej časté *   | -               | -               |
|                                                   | pyrexia                                                             | menej časté *   | -               | -               |
| <i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>           | nárast telesnej hmotnosti                                           | -               | -               | menej časté     |
|                                                   | pokles telesnej hmotnosti                                           | -               | -               | menej časté     |
|                                                   | zvýšená hladina močoviny v krvi                                     | menej časté *   | -               | -               |
|                                                   | zvýšená hladina kreatinínu v krvi                                   | menej časté *   | -               | -               |
|                                                   | zvýšená hladina bilirubínu v krvi                                   | zriedkavé       | -               | -               |
|                                                   | zvýšenie hepatálnych enzýmov                                        | zriedkavé       | neznáme         | veľmi zriedkavé |
|                                                   | znížený hemoglobín a znížený hematokrit (pozri časť 4.4)            | veľmi zriedkavé | -               | -               |
|                                                   | predĺžený interval QT na elektrokardiograme (pozri časti 4.4 a 4.5) | -               | neznáme         | -               |
|                                                   | zvýšená hladina glukózy v krvi                                      | -               | neznáme         | -               |
|                                                   | zvýšená hladina kyseliny močovej                                    | -               | neznáme         | -               |
|                                                   | Úrazy, otravy a komplikácie liečebného procesu                      | pád             | menej časté *   | -               |

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

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií:

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

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

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

#### 4.9 Predávkovanie

Nie sú informácie o predávkovaní Co-Amlessou Neo u ľudí.

#### *Pre kombináciu perindopril/indapamid*

##### Príznaky

Najpravdepodobnejším nežiaducim účinkom pre kombináciu perindopril/indapamid v prípade predávkovania je hypotenzia, niekedy sprevádzaná nauzeou, vracaním, kŕčmi, závratmi, ospalosťou, zmätenosťou, oligúriou, ktorá sa môže vyvinúť do anúrie (v dôsledku hypovolémie). Môžu sa vyskytnúť poruchy solí a vody (nízke hladiny sodíka, nízke hladiny draslíka).

##### Liečba

Prvé opatrenia, ktoré je potrebné prijať, pozostávajú z rýchlej eliminácie požitého lieku gastrickou lavážou a/alebo podaním aktívneho uhlia, s následnou obnovou rovnováhy tekutín a elektrolytov do normálu v špecializovanom zdravotníckom zariadení. Ak nastane výrazná hypotenzia, môže byť upravená uložením pacienta do polohy ležmo so zníženou hlavou. V prípade potreby môže byť podaná intravenózna infúzia fyziologického roztoku alebo môže byť použitá iná metóda zväčšenia objemu. Perindoprilát, aktívna forma perindoprilu, sa dá dialyzovať (pozri časť 5.2).

#### *Pre amlodipín*

Pre amlodipín sú len obmedzené skúsenosti s úmyselným predávkovaním u ľudí.

##### Príznaky

Dostupné údaje pre amlodipín naznačujú, že veľké predávkovanie môže spôsobiť nadmernú periférnu vazodilatáciu a možnú reflexnú tachykardiu. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhodobá systémová hypotenzia vedúca až k šoku s fatálnym koncom.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejavíť oneskoreným nástupom (24 – 48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu. Včasná resuscitačná opatrenia (vrátane objemového preťaženia tekutinami) na udržanie perfúzie a srdcového výdaja 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 obehu a objemu moču.

Podanie vazokonstrikčnej látky môže byť užitočné pri obnovení cievného tonusu a krvného tlaku za predpokladu, že jej použitie nie je kontraindikované. Na zvrátenie účinkov blokády kalciového kanála je vhodné intravenózne podanie kalciumglukonátu. V niektorých prípadoch môže byť vhodná gastrická laváž. U zdravých dobrovoľníkov bolo dokázané, že užitie aktívneho uhlia do dvoch hodín po podaní 10 mg amlodipínu znižuje absorpciu amlodipínu. Keďže amlodipín sa silne viaže na bielkoviny, dialýza pravdepodobne nebude účinná.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

Co-Amlessa Neo je kombinácia troch antihypertenzných zložiek s komplementárnym mechanizmom na kontrolu krvného tlaku u pacientov s hypertenziou. Arginínová soľ perindoprilu je inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu, indapamid je chlorosulfamoylové diuretikum a amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov z dihydropyridínovej skupiny.

Farmakologické vlastnosti Co-Amlessy Neo sú odvodené z vlastností jednotlivých zložiek užívaných samostatne. Navyše, kombinácia perindopril/indapamid má aditívny synergický antihypertenzný účinok týchto dvoch zložiek.

### Mechanizmus účinku

#### *Perindopril:*

Perindopril je inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (inhibítor ACE), ktorý konvertuje angiotenzín I na angiotenzín II, vazokonstrikčnú zložku; okrem toho enzým stimuluje vylučovanie aldosterónu kôrou nadobličiek a stimuluje rozpad bradykinínu, vazodilatačnej zložky, na neaktívny heptapeptid.

#### *Toto vedie k:*

- zníženiu sekrécie aldosterónu,
- zvýšeniu plazmatickej aktivity renínu, keďže aldosterón už nezabezpečuje negatívnu spätnú väzbu,
- poklesu celkovej periférnej rezistencie s preferenčným účinkom na cievne riečisko v svalu a obličke, bez sprievodnej retencie soli a vody alebo reflexnej tachykardie pri dlhotrvajúcej liečbe.

Antihypertenzný účinok perindoprilu sa prejavuje aj u pacientov s nízkymi alebo normálnymi koncentráciami renínu.

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

#### *Perindopril znižuje prácu srdca:*

- vazodilatačným účinkom na žily, pravdepodobne spôsobeným zmenami v metabolizme prostaglandínov: zníženie preloadu,
- znížením celkovej periférnej rezistencie: zníženie afterloadu.

#### *Štúdie uskutočnené u pacientov so srdcovou insuficienciou preukázali:*

- zníženie pľniacich tlakov ľavej a pravej komory,
- zníženie celkovej periférnej cievnej rezistencie,
- zvýšenie srdcového výdaja a zlepšenie kardiálneho indexu,
- zvýšenie lokálneho prietoku krvi v svalu.

Výsledky záťažových testov tiež ukázali zlepšenie.

#### *Indapamid:*

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

#### *Amlodipín:*

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov z dihydropyridínovej skupiny (blokátor pomalého kanála alebo antagonist kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do srdcového svalu a hladkých svalov ciev.

### Farmakodynamické účinky

#### *Perindopril/indapamid:*

U hypertenzných pacientov nezávisle od veku vykazuje kombinácia perindopril/indapamid od dávky závislý antihypertenzný účinok na diastolický a systolický arteriálny tlak v ľahu alebo v stojí. Počas klinických skúšok súbežné podávanie perindoprilu a indapamidu vyvolalo antihypertenzné účinky synergetickej povahy vo vzťahu ku každému z liekov podávanému samostatne.

#### *Perindopril:*

Perindopril je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie: pri miernej až stredne ťažkej alebo ťažkej. Zníženie systolického a diastolického arteriálneho tlaku je pozorované v ľahu a v stojí. Antihypertenzný účinok po jednorazovej dávke je maximálny medzi 4. a 6. hodinou a pretrváva počas 24 hodín. Stupeň reziduálnej blokády angiotenzín konvertujúceho enzýmu po 24 hodinách je vysoký, približne 80 %. U pacientov, ktorí reagujú na liečbu, sa normálny krvný tlak dosiahne po jednom mesiaci a udrží sa bez tachyfylaxie. Vysadenie liečby nemá na hypertenziu „rebound“ účinok. Perindopril má vazodilatačné účinky a obnovuje elasticitu hlavných arteriálnych vetiev, upravuje histomorfometrické zmeny v rezistencii artérií a spôsobuje zmenšenie hypertrofie ľavej komory. V prípade potreby vedie pridanie tiazidového diuretika k aditívnej synergii. Kombinácia inhibítora angiotenzín konvertujúceho enzýmu s tiazidovým diuretikom znižuje riziko vzniku hypokaliémie, ktoré je spojené so samotným diuretikom.

#### *Indapamid:*

Indapamid ako monoterapia má antihypertenzný účinok, ktorý trvá 24 hodín. Tento účinok nastáva pri dávkach, pri ktorých sú diuretické vlastnosti minimálne. Jeho antihypertenzný účinok je proporcionálny zlepšeniu arteriálnej compliance a zníženiu celkovej cievnej rezistencie a periférnej cievnej rezistencie arteriál. Indapamid znižuje hypertrofiu ľavej komory. Ak sa dávka tiazidového diuretika a tiazidom príbuzného diuretika prekročí, antihypertenzný účinok dosiahne plató, zatiaľ čo nežiaduce účinky sa ďalej zhoršujú. Ak je liečba neúčinná, dávka sa nemá zvyšovať. Okrem toho bolo preukázané, že z krátko-, stredne- a dlhodobého hľadiska u hypertenzných pacientov indapamid:

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

#### *Amlodipín:*

Mechanizmus antihypertenzného účinku amlodipínu je spôsobený priamym relaxačným vplyvom na hladké svalstvo ciev. Presný mechanizmus, ktorým amlodipín vyvoláva úľavu symptómov anginy pectoris nie je úplne známy, ale amlodipín redukuje celkovú ischemickú záťaž dvoma nasledovnými účinkami:

Amlodipín dilatuje periférne arterioly a tým znižuje celkovú periférnu rezistenciu (afterload), proti ktorej pracuje srdce. Keďže frekvencia srdca ostáva stabilná, táto menšia záťaž srdca znižuje spotrebu energie v myokarde a potrebu kyslíka.

Mechanizmus účinku amlodipínu pravdepodobne tiež zahŕňa aj dilatáciu hlavných koronárnych artérií a koronárnych arteriál v normálnych aj ischemických oblastiach. Táto dilatácia zvyšuje dodávku kyslíka myokardu u pacientov so spazmom koronárnych artérií (Prinzmetalova alebo variantná angina pectoris).

U pacientov s hypertenziou vedie dávkovanie jedenkrát denne ku klinicky signifikantnému zníženiu tlaku krvi v ľahu aj v stojí počas celého 24-hodinového intervalu. Vzhľadom k pozvoľnému nástupu účinku nie je podávanie amlodipínu spojené s akútnou hypotenziou. Podávanie amlodipínu nie je spojené so žiadnymi nepriaznivými metabolickými účinkami, ani zmenami plazmatických hladín lipidov a je vhodné u pacientov s astmou, diabetom a dnou.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Co-Amlessa Neo sa neskúšala z hľadiska morbidít a mortality.

#### *Perindopril/indapamid:*

PICXEL, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, aktívne kontrolovaná štúdia hodnotila účinok kombinácie perindopril/indapamid v porovnaní s monoterapiou enalaprilom, na základe hodnotenia hypertrofie ľavej komory (LK) echokardiograficky.

V štúdiu PICXEL boli hypertenzní pacienti s hypertrofiou LK (definovanou ako index masy ľavej

komory (*Left Ventricular Mass Index*, LVMI)  $> 120 \text{ g/m}^2$  u mužov a  $> 100 \text{ g/m}^2$  u žien) randomizovaní buď na perindopril terc-butylamín 2 mg (množstvo zodpovedajúce 2,5 mg perindopril-arginínu)/indapamid 0,625 mg alebo na enalapril 10 mg jedenkrát denne po dobu jedného roku. Dávka bola prispôsobená podľa kontroly krvného tlaku, perindopril terc-butylamín až na 8 mg (množstvo zodpovedajúce 10 mg perindopril-arginínu) a indapamid na 2,5 mg alebo enalapril na 40 mg jedenkrát denne. Len 34 % osôb zostalo liečených dávkou perindopril terc-butylamínu 2 mg (množstvo zodpovedajúce 2,5 mg perindopril-arginínu)/indapamid 0,625 mg (verzus 20 % s enalaprilom 10 mg). Na konci liečby sa LVMI znížil signifikantne viac v skupine perindopril/indapamid ( $-10,1 \text{ g/m}^2$ ) v porovnaní so skupinou na enalapril ( $-1,1 \text{ g/m}^2$ ) u celej populácie randomizovaných pacientov. Medziskupinový rozdiel v zmene LVMI bol  $-8,3$  (95 % IS  $(-11,5; -5,0)$ ,  $p < 0,0001$ ). Lepší účinok na LVMI bol dosiahnutý s vyššími dávkami perindoprilu/indapamidu v porovnaní so schválenými dávkami perindopril/indapamid 2,5 mg/0,625 mg a perindopril/indapamid 5 mg/1,25 mg. Čo sa týka krvného tlaku, odhadované priemerné medziskupinové rozdiely v randomizovanej populácii boli  $-5,8 \text{ mmHg}$  (95 % IS  $(-7,9; -3,7)$ ,  $p < 0,0001$ ) pre systolický krvný tlak a  $-2,3 \text{ mmHg}$  (95 % IS  $(-3,6; -0,9)$ ,  $p = 0,0004$ ) pre diastolický krvný tlak, a to v prospech skupiny perindopril/indapamid.

ADVANCE štúdia bola multicentrická, medzinárodná, randomizovaná, 2x2 faktoriálne dizajnovaná štúdia zameraná na určenie prínosov znižovania krvného tlaku fixnou kombináciou perindopril/indapamid proti placebo pri súčasnej štandardnej liečbe (dvojito zaslepené porovnanie) a liečbe gliklazidom MR založenej na stratégii intenzívnej glukózovej kontroly (cieľové HbA1c 6,5 % alebo menej) oproti štandardnej glukózovej kontrole (PROBE [*Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation*] dizajn) na veľké makrovaskulárne a mikrovaskulárne príhody u pacientov s diabetom 2. typu.

Primárny koncový ukazovateľ bol zložený z veľkých makrovaskulárnych príhod (kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna cievna mozgová príhoda) a mikrovaskulárnych príhod (nová alebo zhoršená nefropatia a poruchy oka).

Celkom bolo do štúdie zapojených 11 140 pacientov s diabetom 2. typu (priemerné hodnoty: vek 66 rokov, BMI  $28 \text{ kg/m}^2$ , trvanie diabetu 8 rokov, HbA1c 7,5 % a STK/DTK 145/81 mmHg). Medzi nimi bolo 83 % hypertonikov, 32 % a 10 % mali anamnézu makro- alebo mikro- vaskulárnych ochorení, v uvedenom poradí, a 27 % malo mikroalbuminúriu. Súbežné liečby zahŕňali lieky znižujúce krvný tlak (75 %), lieky znižujúce hladiny lipidov (35 %, hlavne statíny 28 %), aspirín a iné antitrombotiká (47 %).

Po 6-týždňovom úvodnom období na voľnej kombinácii perindopril/indapamid a zvyčajnej hypoglykemickej liečbe boli pacienti náhodne zaradení na placebo ( $n = 5\,571$ ) alebo na kombináciu perindopril/indapamid ( $n = 5\,569$ ).

Po priemernom trvaní sledovania 4,3 roka skončila liečba perindoprilom/indapamidom s výsledkom významného zníženia relatívneho rizika o 9 % v primárnom koncovom ukazovateli (95% IS  $[0,828; 0,996]$ ,  $p = 0,041$ ). Tento prínos bol sprevádzaný významným znížením relatívneho rizika celkovej mortality o 14 % (95% IS  $[0,75; 0,98]$ ,  $p = 0,025$ ), kardiovaskulárnej smrti o 18 % (95% IS  $[0,68; 0,98]$ ,  $p = 0,027$ ) a celkových renálnych príhod o 21 % (95% IS  $[0,74; 0,86]$ ,  $p < 0,001$ ) v skupine liečenej perindoprilom/indapamidom v porovnaní so skupinou na placebo.

V podskupine sledovaných hypertenzných pacientov bolo zníženie relatívneho rizika kombinovaných makrovaskulárnych a mikrovaskulárnych príhod o 9 % v skupine liečenej perindoprilom/indapamidom v porovnaní so skupinou na placebo (95 % IS  $[0,82; 1,00]$ ,  $p = 0,052$ ).

Taktiež bolo významne znížené relatívne riziko celkovej mortality o 16 % (95 % IS  $[0,73; 0,97]$ ,  $p = 0,019$ ), kardiovaskulárnej smrti o 20 % (95% IS  $[0,66; 0,97]$ ,  $p = 0,023$ ) a celkových renálnych príhod o 20 % (95% IS  $[0,73; 0,87]$ ,  $p < 0,001$ ) v skupine s perindoprilom/indapamidom v porovnaní so skupinou na placebo.

Prínosy zníženia krvného tlaku boli nezávislé od tých, ktoré boli pozorované pri stratégii s intenzívnou glukózovou kontrolou.

#### *Amlodipín:*

V prípade amlodipínu bola vykonaná randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia morbidít a mortality s názvom Klinické skúšanie zamerané na antihypertenznú a hypolipidemickú liečbu za účelom prevencie infarktu myokardu (ALLHAT, *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) na porovnanie liečby novšími liekmi: amlodipínom 2,5 – 10 mg/deň (blokátor kalciového kanála) alebo lizinoprilom 10 – 40 mg/deň (inhibítor ACE) ako liekov prvej voľby s

liečbou tiazidovým diuretikom, chlórťalidónom 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 (ICHS) vrátane predchádzajúceho infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody (> 6 mesiacov pred zaradením) alebo zdokumentované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (celkovo 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofiu ľavej srdcovej komory diagnostikovanú pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenie cigariet v súčasnosti (21,9 %). Primárny cieľový ukazovateľ bol kombináciou fatálnej ICHS alebo nefatálneho infarktu myokardu. V primárnom cieľovom ukazovateli nebol signifikantný rozdiel medzi amlodipínovou liečbou a chlórťalidónovou liečbou: RR 0,98 (95% IS [0,90–1,07] p = 0,65). Medzi sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi bola incidencia srdcového zlyhania (súčasť kompozitného kombinovaného kardiovaskulárneho cieľového ukazovateľa) v amlodipínovej skupine v porovnaní s chlórťalidónovou skupinou signifikantne vyššia (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, (95% IS [1,25–1,52] p < 0,001). Nebol však žiadny signifikantný rozdiel v mortalite z akejkoľvek príčiny medzi amlodipínovou liečbou a chlórťalidónovou liečbou: RR 0,96 (95% IS [0,89 – 1,02] p = 0,20).

*Údaje z klinických štúdií duálnej inhibície systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS):*

Dve rozsiahle randomizované, kontrolované klinické skúšania (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

Skúšanie ONTARGET sa vykonalo u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, u ktorých sa preukázalo poškodenie cieľových orgánov. Skúšanie VA NEPHRON-D sa vykonalo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto skúšania neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie.

Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

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

Skúšanie ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) bolo navrhnuté na otestovanie prínosu pridania aliskirenu 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 aliskirenu bolo numericky viac úmrtí z kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placeba a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené nežiaduce udalosti a sledované závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placeba.

#### Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje pre použitie Co-Amlessy Neo u detí.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim perindopril-arginín/indapamid/amlodipínium-bezylát vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre hypertenziu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

*Co-Amlessa Neo:*

Súbežné podávanie perindoprilu/indapamidu a amlodipínu nemení ich farmakokinetické vlastnosti v porovnaní s ich samostatným podávaním.

### *Perindopril:*

#### Absorpcia a biologická dostupnosť

Po perorálnom podaní je absorpcia perindoprilu rýchla a maximálna koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 hodiny (perindopril je prekursor a perindoprilát je aktívny metabolit). Plazmatický polčas perindoprilu je 1 hodina. Keďže požitie jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj biodostupnosť, perindopril-arginín sa má podávať perorálne v jednorazovej dennej dávke ráno pred jedlom.

#### 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.

#### Biotransformácia

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.

#### Eliminácia

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

#### Linearita/nelinearita

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

#### Osobitné skupiny pacientov

- *Starší ľudia:* Eliminácia perindoprilátu je znížená u starších ľudí a taktiež u pacientov so srdcovým alebo renálnym zlyhaním.
- *Porucha funkcie obličiek:* Úprava dávkovania pri renálnej insuficiencii sa vyžaduje v závislosti od stupňa poruchy (klírensu kreatinínu).
- *V prípade dialýzy:* Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.
- *Pacienti s cirhózou:* Kinetika perindoprilu je modifikovaná, hepatálny klírens pôvodnej molekuly je znížený o polovicu. Množstvo vytvoreného perindoprilátu však nie je znížené, a preto nie je nutná úprava dávkovania (pozri časti 4.2 a 4.4).

### *Indapamid:*

#### Absorpcia

Indapamid je z tráviaceho traktu rýchlo a úplne absorbovaný.

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

#### Distribúcia

Väzba na plazmatické proteíny je 79 %.

#### Biotransformácia a eliminácia

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

#### Osobitné populácie

Farmakokinetika sa u pacientov s renálnou insuficienciou nemení.

### *Amlodipín:*

### Absorpcia a biologická dostupnosť

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre absorbuje s maximálnymi hladinami v krvi za 6 – 12 hodín po užití dávky. Absolútna biologická dostupnosť sa odhaduje na 64 až 80 %. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom potravy.

### Distribúcia

Distribučný objem je približne 21 l/kg. Štúdie *in vitro* ukázali, že približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu je viazaného na plazmatické bielkoviny.

### Biotransformácia

Amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity, pričom 10 % materskej látky a 60 % metabolitov sa vylučuje do moču.

### Eliminácia

Terminálny plazmatický polčas eliminácie je v rozpätí 35 – 50 hodín a je konzistentný pri dávkovaní raz denne.

### Osobitné populácie

*Použitie u starších pacientov:* čas na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších i mladých ľudí je podobný. Klírens amlodipínu má tendenciu k zníženiu, čo vedie k zvýšeniu 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.

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

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### *Perindopril:*

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

Mutagenita nebola pozorovaná v *in vitro*, ani v *in vivo* štúdiách.

Reprodukčné toxikologické štúdie (na potkanoch, myšiach, králikoch a opiciach) nepreukázali žiadne prejavy embryotoxicity alebo teratogenity.

Ukázalo sa však, že inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu ako skupina 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 narušená ani u samcov, ani u samic potkanov.

V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach nebola pozorovaná karcinogenita.

### *Indapamid:*

Najvyššie dávky podané perorálne rôznym živočíšnym druhom (40- až 8 000-násobky terapeutické dávky) potvrdili exacerbáciu diuretických vlastností indapamidu. Hlavné príznaky otravy počas štúdií akútnej toxicity s indapamidom podaným intravenózne alebo intraperitoneálne boli spojené s farmakologickým účinkom indapamidu, t.j. bradypnoe a periférna vazodilatácia.

Testy na mutagénne a karcinogénne vlastnosti indapamidu boli negatívne. Štúdie reprodukčnej toxicity nepreukázali žiadny embryotoxický alebo teratogénny účinok na potkana, myši a králika. Fertilita nebola poškodená ani u samcov, ani samic potkanov.

### *Perindopril/indapamid:*

Kombinácia perindopril/indapamid má oproti svojim jednotlivým zložkám mierne zvýšenú toxicitu. U potkanov sa renálne prejavy nezdať byť potenciované. Avšak kombinácia vyvoláva gastrointestinálnu toxicitu u psov a u potkanov sa zdajú byť zvýšené toxické účinky u matiek (v porovnaní s perindoprilom).

Napriek tomu sa tieto nežiaduce účinky prejavujú pri hladinách dávok, ktoré v porovnaní s

používanými terapeutickými dávkami korešpondujú s veľmi vysokými hranicami bezpečnosti. Predklinické štúdie vykonané oddelene pre perindopril a indapamid nepreukázali genotoxicitu, karcinogénny ani teratogénny potenciál.

#### *Amlodipín:*

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

Nepreukázal sa žiadny účinok na fertilitu potkanov liečených amlodipínom (samce 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok\* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m<sup>2</sup>). V inej štúdii na potkanoch, v ktorej boli samce potkanov liečené amlodipíniom-bezylátom 30 dní dávkou porovnateľnou s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy folikulostimulačného hormónu a testosterónu, rovnako ako zníženie hustoty spermií a počtu zreých spermatíd a Sertoliho buniek.

U potkanov a myši liečených amlodipínom v potrave po dobu dvoch rokov v koncentráciách prepočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy o jeho karcinogenite. Najvyššia dávka (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej\* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m<sup>2</sup>) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom či už na génovej alebo chromozomálnej úrovni.

\*Pri telesnej hmotnosti pacienta 50 kg.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

hexahydrát chloridu vápenatého  
mikrokryštalická celulóza  
predželatinovaný kukuričný škrob  
sodná soľ karboxymetylškrobu (typ A)  
hydrogenuhličitan sodný  
koloidný oxid kremičitý, hydratovaný  
stearát horečnatý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

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

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

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

OPA/Al/PVC//Al blistre obsahujúce: 10, 30, 60, 90 a 100 tabliet, v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia 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. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Co-Amlessa Neo 5 mg/1,25 mg/5 mg tablety: 58/0148/24-S  
Co-Amlessa Neo 10 mg/2,5 mg/5 mg tablety: 58/0149/24-S  
Co-Amlessa Neo 10 mg/2,5 mg/10 mg tablety: 58/0150/24-S

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

Dátum prvej registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2024

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