

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Amesos 10 mg/5 mg tablety

Amesos 20 mg/10 mg tablety

Amesos 20 mg/5 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Amesos 10 mg/5 mg tablety:

Jedna tableta obsahuje lisinoprilum 10 mg (jako lisinoprilum dihydricum) a amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas).

Amesos 20 mg/10 mg tablety:

Jedna tableta obsahuje lisinoprilum 20 mg (jako lisinoprilum dihydricum) a amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas).

Amesos 20 mg/5 mg tablety:

Jedna tableta obsahuje lisinoprilum 20 mg (jako lisinoprilum dihydricum) a amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Amesos 10 mg/5 mg tablety:

Bílá až téměř bílá, kulatá, plochá tableta se zkoseným okrajem, s půlicí rýhou na jedné straně a vyraženým „A+L“ na druhé straně. Průměr přibližně 8 mm.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

Amesos 20 mg/10 mg tablety:

Bílá až téměř bílá, kulatá, bikonvexní tableta s vyraženým „CF3“ na jedné straně, druhá strana bez vyražení. Průměr přibližně 11 mm.

Amesos 20 mg/5 mg tablety:

Bílá až téměř bílá, kulatá, bikonvexní tableta s vyraženým „CF2“ na jedné straně, druhá strana bez vyražení. Průměr 11 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze u dospělých.

Přípravek Amesos je indikovaný jako substituční léčba u těch dospělých pacientů, kde je krevní tlak přiměřeně kontrolován lisinoprilem a amlodipinem v dávkách odpovídajících obsahu léčivých látek v přípravku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka je jedna tableta denně. Maximální denní dávka je jedna tableta denně.

Obecně nejsou přípravky s fixní kombinací vhodné pro iniciační léčbu.

Přípravek Amesos je indikovaný pouze u pacientů, u nichž byla optimální udržovací dávka lisinoprilu a amlodipinu stanovena v případě přípravku Amesos 10 mg/5 mg tablety na 10 mg lisinoprilu a 5 mg amlodipinu, v případě přípravku Amesos 20 mg/10 mg tablety na 20 mg lisinoprilu a 10 mg amlodipinu a v případě přípravku Amesos 20 mg/5 mg tablety na 20 mg lisinoprilu a 5 mg amlodipinu.

Pokud je třeba upravit dávku, je možné uvažovat o titraci dávek jednotlivých složek.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Ke stanovení optimální počáteční a udržovací dávky u pacientů s poškozením ledvin je nutná individuální titrace jednotlivými složkami lisinoprilem a amlodipinem. V průběhu léčby přípravkem Amesos je třeba pravidelně sledovat renální funkce, hladiny draslíku a sodíku. V případě zhoršení renálních funkcí se užívání přípravku Amesos musí přerušit a nahradit jednotlivými složkami v přiměřených dávkách. Amlodipin není dialyzovatelný.

Porucha funkce jater

Dávkovací doporučení nebylo u pacientů s mírnou a středně závažnou poruchou funkce jater stanoveno; proto musí být výběr dávky opatrný a musí začínat na spodní hranici dávkovacího rozmezí (viz body 4.4 a 5.2). Pro nalezení optimální počáteční a udržovací dávky u pacientů s poruchou funkce jater musí být tito pacienti individuálně titrováni za použití volné kombinace lisinoprilu a amlodipinu.

Farmakokinetika amlodipinu u závažné poruchy funkce jater nebyla studována. Léčbu amlodipinem u pacientů se závažnou poruchou funkce jater je třeba začínat nejnižší dávkou a tuto pomalu titrovat.

Pediatrická populace (< 18 let)

Bezpečnost a účinnost přípravku Amesos u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena.

Starší pacienti (> 65 let)

Starší pacienty je třeba léčit s opatrností.

V klinických studiích nebyla žádná změna účinnosti nebo bezpečnosti amlodipinu nebo lisinoprilu závislá na věku. Ke stanovení optimální udržovací dávky u starších pacientů je třeba použít individuální titraci volné kombinace lisinoprilu a amlodipinu.

Způsob podání

Perorální podání.

Vzhledem k tomu, že potrava neovlivňuje absorpci přípravku, lze přípravek Amesos užívat bez ohledu na jídlo, tj. před jídlem, během jídla nebo po jídle.

4.3 Kontraindikace

Vztahující se k lisinoprilu:

- Hypersenzitivita na lisinopril nebo jakýkoli jiný inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE).
- Anamnéza angioneurotického edému ve spojení s předchozí terapií inhibitory ACE.
- Hereditární nebo idiopatický angioneurotický edém.
- 2. a 3. trimestr těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- Současné užívání přípravku Amesos s přípravky obsahujícími aliskiren je kontraindikováno u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (viz body 4.5 a 5.1).

Vztahující se k amlodipinu:

- Hypersenzitivita na amlodipin nebo jakýkoli jiné deriváty dihydropyridinu.
- Těžká hypotenze.
- Šok (včetně kardiogenního šoku).
- Obstrukce levokomorového odtoku (např. aortální stenóza vysokého stupně).
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu.

Vztahující se k přípravku Amesos:

Všechny výše uvedené kontraindikace vztahující se k jednotlivým složkám se vztahují také k fixní kombinaci přípravku Amesos.

- Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Všechna upozornění vztahující se k jednotlivým složkám uvedená detailně níže se vztahují také k fixní kombinaci přípravku Amesos.

Vztahující se k lisinoprilu

Symptomatická hypotenze

Symptomatická hypotenze byla u nekomplikovaných hypertoniků pozorována vzácně. U hypertonických pacientů užívajících lisinopril nastává hypotenze s větší pravděpodobností, pokud je pacient v objemové depleci, např. při diuretické terapii, dietním omezení soli, dialýze, zvracení nebo průjmu nebo při závažné na reninu závislé hypertenzi (viz body 4.5 a 4.8). Symptomatická hypotenze byla pozorována u pacientů se srdečním selháním s přidruženou renální insuficiencí nebo bez ní. Pravděpodobněji nastává u pacientů se závažnějším stupněm srdečního selhání, při užití vysokých dávek kličkových diuretik, hyponatremii nebo při poruše funkce ledvin. U pacientů se zvýšeným rizikem vzniku symptomatické hypotenze by měla být počáteční terapie a změna dávky pečlivě monitorovány. Stejný postup je doporučen u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárním onemocněním, u kterých by nadměrný pokles krevního tlaku mohl mít za následek infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu.

Jestliže nastane hypotenze, pacient by měl být uložen do polohy naznak, a pokud je to nutné, měla by být aplikována intravenózní infúze fyziologického roztoku. Přečasná hypotenzní reakce není kontraindikací pro další dávky, které mohou být obvykle podány bez obtíží, pokud již došlo k vzestupu krevního tlaku po zvýšení objemu.

U některých pacientů se srdečním selháním, kteří mají normální nebo nízký krevní tlak, může po podání lisinoprilu dojít k dalšímu poklesu systémového krevního tlaku. Tento účinek lze očekávat a není obvykle důvodem k přerušení léčby. Pokud se hypotenze stane symptomatickou, může být nezbytné redukovat dávku nebo lisinopril vysadit.

Hypotenze při akutním infarktu myokardu

Léčba lisinopriem nesmí být zahájena u pacientů s akutním infarktem myokardu, u kterých je riziko dalšího vážného zhoršení hemodynamiky po léčbě vazodilatancii. Jsou to pacienti se systolickým krevním tlakem 100 mm Hg nebo nižším nebo v kardiogenním šoku. Během prvních tří dnů po infarktu myokardu by měla být dávka snížena, pokud je systolický krevní tlak 120 mm Hg nebo nižší. Udržovací dávka lisinoprilu by měla být snížena na 5 mg nebo přechodně až na 2,5 mg, pokud je systolický krevní tlak 100 mm Hg nebo nižší. Pokud hypotenze přetrvává (systolický krevní tlak nižší než 90 mm Hg déle než 1 hodinu), pak by měl být lisinopril vysazen.

Aortální a mitrální stenóza/ hypertrofická kardiomyopatie

Stejně jako u všech ACE inhibitorů vyžaduje i podávání lisinoprilu pacientům s mitrální stenózou a obstrukcí výtokové části levé komory, jako je aortální stenóza nebo hypertrofická kardiomyopatie, opatrnost.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 80 ml/min) musí být počáteční dávka lisinoprilu přizpůsobena clearance kreatininu pacienta a jeho odpovědi na léčbu. K běžné lékařské praxi u těchto pacientů patří rutinní monitorování hladin draslíku a kreatininu.

U pacientů se srdečním selháním může vést hypotenze následující po zahájení léčby ACE inhibitory k dalšímu zhoršení renálních funkcí. V této situaci bylo hlášeno akutní renální selhání, obvykle reverzibilní.

U některých pacientů s oboustrannou stenózou renálních tepen nebo stenózou arterie solitární ledviny, kteří byli léčeni inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, byl pozorován vzestup močoviny v krvi a sérového kreatininu, obvykle reverzibilní po přerušení terapie. To je zvláště pravděpodobné u pacientů s renální insuficiencí. Pokud je přítomna i renovaskulární hypertenze, existuje zvýšené riziko závažné hypotenze a renální insuficience. U těchto pacientů musí být léčba započata nízkými dávkami a pečlivou titrací dávkování pod důsledným lékařským dohledem. Jelikož léčba diuretiky může být napomáhajícím faktorem zmíněných komplikací, léčba diuretiky musí být přerušena a renální funkce musí být během prvních týdnů léčby lisinopriem monitorovány.

U některých hypertenzních pacientů bez předchozího zjevného renovaskulárního onemocnění došlo k vzestupu močoviny v krvi a sérového kreatininu, obvykle mírnému a přechodnému, zvláště pokud byl lisinopril podán současně s diuretiky. Toto je pravděpodobnější u pacientů s již existujícím renálním poškozením. Může být třeba zredukovat dávku a/nebo vysadit diuretikum a/nebo lisinopril.

V případě akutního infarktu myokardu nesmí být započata léčba lisinopriem u pacientů s prokázanou renální dysfunkcí definovanou hodnotami sérového kreatininu překračujícími 177 $\mu\text{mol/l}$ a/nebo proteinurií převyšující 500 mg/24 hod. Pokud se renální dysfunkce rozvine během léčby lisinopriem (sérová koncentrace kreatininu převyšuje 265 $\mu\text{mol/l}$ nebo dojde ke zdvojnásobení hodnoty naměřené před léčbou), pak by se mělo zvážit vysazení lisinoprilu.

Hypersenzitivita, angioedém

Angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, glotis a/nebo laryngu byl vzácně hlášen u pacientů léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, včetně lisinoprilu.

Tyto obtíže se mohou objevit kdykoli během léčby. V takovém případě by měla být léčba lisinopriem okamžitě přerušena a měla by být zajištěna přiměřená léčba a monitorování pacienta, aby před propuštěním pacienta byla jistota úplného odeznění příznaků. Dokonce i v těch případech, kdy byl mírný otok omezen pouze na jazyk bez potíží s dýcháním, je nutné pacienta podrobit prodlouženému sledování, jelikož léčba antihistaminiky a kortikoidy nemusí být vždy účinná.

Velmi vzácně bylo hlášeno úmrtí v souvislosti s angioedémem spojeným s edémem laryngu nebo jazyka. V případě, kdy dojde k postižení jazyka, glotis nebo hrtanu, je pravděpodobná blokáda

dýchacích cest, zvláště u pacientů s operací dýchacích cest v anamnéze. V takovém případě je třeba urychleně poskytnout příslušnou léčbu. Ta může zahrnovat podání adrenalinu a/nebo udržování průchodnosti dýchacích cest. Pacient musí být pod pečlivým lékařským dohledem až do úplného vymizení příznaků.

Bylo zjištěno, že podávání inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu pacientům černé rasy vede, ve srovnání s příslušníky jiných ras, ke zvýšené incidenci rozvoje angioedému.

Pacienti s anamnézou angioedému bez vztahu k terapii ACE inhibitory mohou mít zvýšené riziko angioedému při užívání ACE inhibitoru (viz bod 4.3).

Souběžné používání inhibitorů mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus)

Pacienti podstupující souběžnou léčbu inhibitory mTOR (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mohou mít zvýšené riziko angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka se zhoršením dýchání nebo bez něj) (viz bod 4.5).

Anafylaktoidní reakce u hemodialyzovaných pacientů

U pacientů dialyzovaných za použití membrán s vysokým průtokem (např. AN 69) a současně léčených ACE inhibitory byly hlášeny anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů by mělo být zváženo použití jiného typu dialyzační membrány nebo jiné skupiny antihypertenzních látek.

Anafylaktoidní reakce v průběhu LDL (low-density lipoproteins) aferézy

Vzácně se u pacientů užívajících ACE inhibitory v průběhu LDL (low-density lipoproteins) aferézy s dextran-sulfátem objevily život ohrožující anafylaktoidní reakce. Těmto reakcím lze předejít dočasným vysazením léčby ACE inhibitory před každou aferézou.

Desenzibilizace

U pacientů užívajících ACE inhibitory během desenzibilizace (např. jedem blanokřídých) se vyskytly život ohrožující anafylaktické reakce. Těmto reakcím bylo možno se vyhnout přechodným vysazením terapie ACE inhibitory, ale tyto reakce se znovu objevily po znovuzavedení léčby.

Jaterní selhání

Velmi vzácně byly ACE inhibitory spojovány se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou nebo hepatitidou a postupuje až k fulminantní nekróze a (někdy) smrti. Mechanismus tohoto syndromu není objasněn. Pacienti užívající lisinopril, u nichž vznikne žloutenka nebo výraznější zvýšení jaterních enzymů, musí lisinopril vysadit a zůstat pod lékařským dohledem.

Neutropenie/agranulocytóza

U pacientů užívajících ACE inhibitory byla velmi vzácně zaznamenána neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anemie. Neutropenie se objevuje vzácně u pacientů s normální renální funkcí a bez jiných komplikujících faktorů. Neutropenie a agranulocytóza jsou reverzibilní po vysazení ACE inhibitoru.

Lisinopril se musí podávat s velkou opatrností pacientům s kolagenózou, imunosupresivní terapií, při užívání alopurinolu nebo prokainamidu, nebo při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zejména pokud je přítomno preexistující zhoršení renálních funkcí. U některých z těchto pacientů došlo k rozvoji závažných infekcí, které v několika málo případech nereagovaly na intenzivní antibiotickou léčbu. Pokud se přípravek Amesos podává těmto pacientům, doporučuje se pravidelné sledování počtu bílých krvinek a pacienti musí být poučeni, že mají hlásit jakýkoli příznak infekce.

Duální blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

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

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

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

Rasa

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu způsobují angioedém u černošské populace častěji než u ostatních pacientů.

Stejně jako další ACE inhibitory, může být lisinopril u pacientů černošské populace méně účinný při snižování krevního tlaku než u ostatních pacientů, pravděpodobně v důsledku vyšší prevalence snížených hladin reninu u hypertenzní černošské populace.

Kašel

Při podávání ACE inhibitorů byl zaznamenán kašel. Je pro něj charakteristické, že je neproduktivní, přetrvávající a vymizí po vysazení léčby. Kašel vznikající při podávání ACE inhibitorů má být součástí diferenciální diagnózy kašle.

Operace/ anestezie

U pacientů podstupujících rozsáhlou operaci či během anestezie látkami způsobujícími hypotenzi, může lisinopril sekundárně ke kompenzačnímu uvolňování reninu blokovat vytváření angiotenzinu II. Pokud dojde k hypotenzi a předpokládá se, že je vyvolána tímto mechanismem, může být upravena zvýšením objemu.

Hyperkalemie

U některých pacientů užívajících ACE inhibitory byla pozorována zvýšená hodnota sérových hladin draslíku. Mezi pacienty s rizikem rozvoje hyperkalemie patří ti s renální insuficiencí, diabetem mellitem, nebo současným užíváním kalium šetřících diuretik (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), draslíkových náhrad nebo doplňků s obsahem draslíku, nebo jakéhokoli jiné léčivé látky zvyšující draslík v séru (např. heparin nebo kotrimoxazol, označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol). Pokud je nutné současné užívání výše uvedených látek, doporučuje se pravidelné sledování sérových hladin draslíku (viz bod 4.5).

Pacienti s diabetem

Během prvního měsíce léčby ACE inhibitory je u pacientů s diabetem léčených perorálními antidiabetiky nebo insulinem nutné pravidelné monitorování glykemie (viz bod 4.5).

Lithium

Kombinace lithia a lisinoprilu není obecně doporučována (viz bod 4.5).

Těhotenství

Podávání ACE inhibitorů by nemělo být zahájeno během těhotenství. S výjimkou pacientek, pro které je dlouhodobá léčba ACE inhibitory nezbytná, by všechny ostatní pacientky měly být v případě plánovaného těhotenství převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s ověřeným bezpečnostním profilem pro použití v těhotenství. Pokud došlo k otěhotnění, je třeba ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě nutnosti další léčby zahájit jinou léčbu (viz body 4.3 a 4.6).

Vztahující se k amlodipinu

Bezpečnost a účinnost amlodipinu při hypertenzní krizi nebyla stanovena.

Srdeční selhání

Pacienti se srdečním selháním musí být léčeni s opatrností. V dlouhodobé placebem kontrolované studii u pacientů se závažným srdečním selháním (NYHA III a IV) byla u pacientů léčených amlodipinem hlášena vyšší incidence plicního edému než u pacientů užívajících placebo (viz bod 5.1). Blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, musí být podávány s opatrností pacientům se srdečním selháním, z důvodu zvýšeného rizika dalších kardiovaskulárních příhod a mortality.

Porucha funkce jater

Hodnoty plasmatického poločasu amlodipinu a AUC jsou u pacientů s poruchou funkce jater vyšší; dávkovací schéma u těchto pacientů nebylo stanoveno. V těchto případech je třeba začít léčbu amlodipinem s nejnižší doporučenou dávkou, a je třeba opatrnosti při zahájení léčby i v případě zvyšování dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být nutné dávku titrovat pomalu a pacienty pečlivě sledovat.

Starší pacienti

U těchto pacientů je třeba opatrnosti při zvyšování dávek (viz body 4.2 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

U těchto pacientů lze použít amlodipin v normálním dávkování. Změny plasmatických koncentrací amlodipinu nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce ve vztahu k lisinoprilu

Antihypertenzní látky

Při kombinaci lisinoprilu s dalšími antihypertenzivy (např. glyceroltrinitrát nebo jiné nitráty či jiná vazodilatancia) může dojít k dalšímu snížení krevního tlaku.

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

Léčivé přípravky, které mohou zvyšovat riziko vzniku angioedému

Pacienti léčení inhibitory ACE souběžně podstupující léčbu inhibitory mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) (např. temsirolimus, sirolimus, everolimus) nebo inhibitory neprilysinu (NEP) (např. racekadotril) nebo aktivátory tkáňového plasminogenu mohou mít zvýšené riziko angioedému.

Diuretika

Pokud je k terapii pacienta užívajícího lisinopril přidáno diuretikum, antihypertenzní účinek je obvykle aditivní.

U pacientů, kteří jsou již na diuretické léčbě, a zvláště u těch, u kterých byla diuretická terapie zavedena nedávno, může příležitostně po zavedení léčby lisinoprilem dojít k nadměrnému poklesu krevního tlaku. Možný výskyt symptomatické hypotenze po lisinoprilu lze minimalizovat přerušáním terapie diuretiky před zahájením terapie lisinoprilem (viz body 4.4 a 4.2).

Doplňky draslíku, draslík šetřící diuretika a náhražky soli obsahující draslík a jiné léčivé přípravky, které mohou zvyšovat hladiny draslíku v séru

Přestože během klinických studií zůstávala hladina sérového draslíku obvykle v normě, u některých pacientů se přesto vyskytla hyperkalemie. Užití doplňků draslíku, draslík šetřících diuretik nebo náhražek soli obsahujících draslík a jiných léčivých přípravků, které mohou zvyšovat hladiny draslíku v séru, zvláště u pacientů se sníženou renální funkcí, může vést k významnému zvýšení hladiny sérového draslíku. Pokud je to vhodné, je třeba provádět monitorování draslíku (viz bod 4.4). Pokud je lisinopril podáván s diuretikem vyvolávajícím ztrátu draslíku, hypokalemie navozená diuretikem se může zlepšit.

Lithium

Při souběžném užívání lithia s ACE inhibitory bylo zaznamenáno reverzibilní zvýšení koncentrací sérového lithia a toxicita. Souběžné užívání thiazidových diuretik může zvýšit riziko lithiové toxicity a povzbudit již zvýšenou toxicitu lithia ACE inhibitory. Užití lisinoprilu s lithiem se nedoporučuje, ale pokud je jejich společné užití nutné, měly by se pečlivě sledovat hladiny sérového lithia (viz bod 4.4).

Nesteroidní protizánětlivé léčivé přípravky (NSAID) včetně kyseliny acetylsalicylové ≥ 3g/den

Při současném podávání ACE inhibitorů s nesteroidními protizánětlivými léčivými látkami (tj. kyselina acetylsalicylová v protizánětlivém dávkovacím režimu, COX-2 inhibitory a neselektivní NSAID) může dojít k oslabení antihypertenzního účinku. Současné podávání ACE inhibitorů a NSAID může vést ke zvýšení rizika zhoršení funkce ledvin, včetně možného akutního selhání ledvin, ke zvýšení draslíku v séru, zvláště u pacientů s již špatnou funkcí ledvin. Tyto účinky jsou obvykle reverzibilní. Kombinaci je třeba podávat s opatrností, zvláště u starších pacientů. Pacienty je třeba dostatečně hydratovat a je třeba vzít v úvahu monitorování funkce ledvin na začátku současné léčby a poté v pravidelných intervalech.

Zlato

U pacientů léčených inhibitory ACE byly po podání injekčních přípravků zlata (např. natrium-aurothiomalát) častěji hlášeny případy nitritoidních reakcí (symptomy v důsledku vazodilatace jako návaly, nauzea, závratě a hypotenze, které mohou být velmi závažné).

Tricyklická antidepresiva / antipsychotika / anestetika

Souběžné užívání určitých anestetik, tricyklických antidepresiv a antipsychotik spolu s ACE inhibitory může způsobit další snížení krevního tlaku (viz bod 4.4).

Sympatomimetika

Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinek ACE inhibitorů.

Antidiabetika

Epidemiologické studie naznačují, že souběžné užívání ACE inhibitorů a antidiabetik (insulin, perorální antidiabetika) mohou vyvolat snížení zvýšené krevní glukosy s rizikem hypoglykemie. Ukázalo se, že k tomuto jevu došlo spíše během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s renální insuficiencí.

Kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol)

Pacienti souběžně užívající kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) mohou mít zvýšené riziko hyperkalemie (viz bod 4.4).

Kyselina acetylsalicylová, trombololytika, betablokátory, nitráty

Lisinopril lze užívat spolu s kyselinou acetylsalicylovou (v kardiologických dávkách), trombololytiky, betablokátory a/nebo nitráty.

Interakce ve vztahu k amlodipinu

Účinky jiných léčivých přípravků na amlodipin

CYP3A4 inhibitory

Současné podávání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu a tím zvýšit riziko vzniku hypotenze. Klinické důsledky těchto farmakokinetických odchylek mohou být výraznější u starších pacientů. Je doporučeno klinické monitorování a může být potřeba upravit dávku.

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

CYP3A4 induktory

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

Současné podávání amlodipinu s grepfruitem či grepfruitovou šťávou se nedoporučuje, protože u některých pacientů může vést k vyšší biologické dostupnosti amlodipinu působící větší pokles krevního tlaku.

Dantrolen (infuze)

U zvířat byly po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorovány letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií. Z důvodu možného rizika hyperkalemie je nutné se u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertemie a během léčby maligní hypertemie vyvarovat souběžnému podání blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin.

Účinek amlodipinu na jiné léčivé přípravky

Účinek amlodipinu na snížení krevního tlaku je větší při podání jiných léčivých přípravků s antihypertenzním účinkem.

Takrolimus

Při současném podávání takrolimu s amlodipinem je riziko zvýšení hladiny takrolimu v krvi, ale farmakokinetický mechanismus této interakce není plně znám. Aby se předešlo toxicitě takrolimu, je třeba u pacientů léčených amlodipinem monitorovat hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby dávku takrolimu přizpůsobit.

Inhibitory mTOR (Mammalian Target of Rapamycin)

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

Cyklosporin

U cyklosporinu a amlodipinu nebyly provedeny žádné studie interakcí u zdravých dobrovolníků nebo jiných populací s výjimkou pacientů po transplantaci ledviny, kde byla pozorována proměnlivá zvýšení koncentrace (rozmezí 0 %-40 %) cyklosporinu. U pacientů po transplantaci ledviny je třeba vzít v úvahu monitorování hladin cyklosporinu a může být třeba dávku cyklosporinu snížit.

Simvastatin

Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % zvýšení expozice simvastatinu ve srovnání s podáním samotného simvastatinu. Dávka simvastatinu u pacientů užívajících amlodipin je omezena na 20 mg denně.

V klinických studiích interakcí neovlivnil amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, ani warfarinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Použití přípravku Amesos není doporučeno během prvního trimestru těhotenství a je kontraindikováno během druhého a třetího trimestru těhotenství.

Nejsou dispozici údaje z dostatečně kontrolovaných klinických studií s užitím lisinoprilu a amlodipinu u těhotných žen. Nicméně užití obou léčivých látek během těhotenství, buď není doporučeno, nebo je kontraindikováno (podrobnosti týkající se jednotlivých složek viz níže).

Pokud je diagnostikováno těhotenství, léčba přípravkem Amesos musí být neprodleně ukončena a pokud je to třeba, má být započata alternativní léčba (viz bod 4.4).

Léčba přípravkem Amesos nemá být iniciována během těhotenství. Pokud není pokračování v léčbě přípravkem Amesos považováno za nezbytné, mají být pacientky plánující těhotenství převedeny na alternativní antihypertenzivní léčbu se stanoveným bezpečnostním profilem pro užití v těhotenství.

Vztahující se k lisinoprilu

Podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství není doporučeno (viz bod 4.4).

Podávání ACE inhibitorů v druhém a třetím trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3, 4.4).

Epidemiologické důkazy ohledně rizika teratogenity po expozici inhibitorům ACE v prvním trimestru těhotenství nejsou jednoznačné. Malé zvýšení rizika však nelze vyloučit. Pokud se pokračování v léčbě inhibitory ACE nepovažuje za nezbytné, mají být pacientky plánující těhotenství převedeny na náhradní antihypertenzivní léčbu s prokázaným bezpečnostním profilem v těhotenství. Při zjištění těhotenství musí být léčba inhibitory ACE neprodleně přerušena a v případě potřeby se má začít léčba náhradní.

Je známo, že expozice ACE inhibitorům ve druhém a třetím trimestru má u člověka fetotoxické účinky (snížení funkce ledvin, oligohydramnion, zpomalení osifikace lebky) a způsobuje neonatální toxicitu (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie) (viz také bod 5.3). Dojde-li od druhého trimestru těhotenství k expozici inhibitoru ACE, doporučuje se provést ultrazvukové vyšetření funkce ledvin a lebky.

Děti matek, které v těhotenství užívaly ACE inhibitory, musí být pečlivě sledovány na výskyt hypotenze (viz také body 4.3 a 4.4).

Vztahující se k amlodipinu

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena.

Ve studiích se zvířaty byla při podání vysokých dávek pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

Proto se jeho použití v těhotenství doporučuje pouze tehdy, pokud neexistuje jiná bezpečnější alternativa a pokud onemocnění samo o sobě vede k většímu riziku pro matku a plod.

Kojení

Nejsou dostupné informace týkající se podávání lisinoprilu během kojení. Amlodipin je vylučován do mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3–7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý.

Užití přípravku Amesos není doporučeno a je vhodnější užít alternativní metody léčby, které mají lépe stanovený bezpečnostní profil v době kojení, zvláště pokud se jedná o novorozence nebo předčasně narozené dítě.

Fertilita

Nejsou k dispozici údaje z dostatečně kontrolovaných klinických studií týkající se účinku lisinoprilu a amlodipinu na fertilitu.

Vztahující se k amlodipinu

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly pozorovány reverzibilní biochemické změny v hlavičce spermie. Klinické údaje o možném vlivu amlodipinu na fertilitu nejsou dostatečné. V jedné studii s potkany byly pozorovány nežádoucí účinky na fertilitu samců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vztahující se k lisinoprilu

Při řízení vozidel nebo obsluze strojů je třeba vzít v úvahu příležitostný výskyt závratí nebo únavy.

Vztahující se k amlodipinu

Amlodipin může mírně až středně ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud pacienti užívající amlodipin mají závrať, bolest hlavy, únavu nebo nevolnost, může být schopnost reakce snížena. Je nutná opatrnost, zvláště na začátku léčby.

Z výše uvedeného vyplývá, že přípravek Amesos může ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje (zvláště na začátku léčby).

4.8 Nežádoucí účinky

Během kontrolované klinické studie (n=195) nebyl výskyt nežádoucích účinků u pacientů užívajících současně obě léčivé látky vyšší než u pacientů na monoterapii. Nežádoucí účinky se nelišily od účinků hlášených dříve u amlodipinu a/nebo lisinoprilu. Nežádoucí účinky byly obvykle mírné, přechodné a jen vzácně vyžadovaly ukončení léčby přípravkem Amesos. Nejčastějšími nežádoucími účinky u této kombinace byly bolesti hlavy (8 %), kašel (5 %) a závrať (3 %).

Četnost je definována následovně: Velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), s neznámou četností (z dostupných údajů nelze určit). V každé uvedené skupině jsou nežádoucí účinky zaznamenány sestupně dle klesající závažnosti.

Následující nežádoucí účinky byly zaznamenány v průběhu léčby buď lisinopilem nebo amlodipinem samostatně podaným:

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky u lisinoprilu	Nežádoucí účinky u amlodipinu
Poruchy krve a lymfatického systému	vzácné	pokles hemoglobinu, pokles hematokritu,	
	velmi vzácné	útlum kostní dřene, agranulocytóza (viz bod 4.4), leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, hemolytická anemie, anemie, lymfadenopatie	trombocytopenie leukocytopenie
Poruchy imunitního systému	velmi vzácné	autoimunitní onemocnění	alergické reakce
	není známo	anafylaktická/anafylakto- idní reakce	
Endokrinní poruchy	vzácné	syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	
Poruchy metabolismu a výživy	velmi vzácné	hypoglykemie	hyperglykemie
Psychiatrické poruchy	méně časté	změny nálady, porucha spánku, halucinace	nespavost, změny nálady (včetně úzkosti), deprese
	vzácné	duševní zmatenost	zmatenost
	není známo	depresivní symptomy	
Poruchy nervového systému	časté	závrať, bolest hlavy	somnolence, závrať, bolest hlavy (zvláště na začátku léčby)
	méně časté	vertigo,	synkopa,

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky u lisinoprilu	Nežádoucí účinky u amlodipinu
		parestézie, dysgeuzie	třes, dysgeuzie, hypestézie, parestézie
	vzácné	poruchy čichu	
	velmi vzácné		hypertonie, periferní neuropatie
	není známo	synkopa	extrapyramidová porucha
Poruchy oka	časté		poruchy zraku (včetně diplopie)
Poruchy ucha a labyrintu	méně časté		tinnitus
Srdeční poruchy	časté		palpitace
	méně časté	infarkt myokardu zřejmě sekundárně při nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4), tachykardie, palpitace	arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní)
	velmi vzácné		infarkt myokardu
Cévní poruchy	časté	ortostatické účinky (včetně hypotenze)	zčervenání
	méně časté	cerebrovaskulární příhoda zřejmě sekundárně při nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4), Raynaudův fenomén	hypotenze
	velmi vzácné		vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	časté	kašel	dušnost
	méně časté	rýma	kašel, rýma
	méně časté	bronchospasmus, alergická alveolitida/eozinofilní pneumonie, sinusitida	
Gastrointestinální poruchy	časté	průjem, zvracení	bolest břicha, nauzea, dyspepsie, změna funkce střev (průjem a zácpa)
	méně časté	bolest břicha, nauzea, zažívací potíže	zvracení, sucho v ústech
	vzácné	sucho v ústech	
	velmi vzácné	pankreatitida, stěvní angioedém	pankreatitida, gastritida, hyperplazie gingivy
Poruchy jater a žlučových cest	velmi vzácné	hepatitida- hepatocelulární	hepatitida,

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky u lisinoprilu	Nežádoucí účinky u amlodipinu
		nebo cholestatická, žloutenka a jaterní selhání (viz bod 4.4)	žloutenka, zvýšení hladin jaterních enzymů**
Poruchy kůže a podkožní tkáně	méně časté	vyrážka, pruritus	alopecie, vyrážka, enantém, purpura, změny barvy kůže, hyperhidroza, pruritus, kopřivka
	vzácné	psoriáza, kopřivka, alopecie, hypersenzitivita/angioneurotický edém: angioneurotický edém obličeje, končetin, rtů, jazyka, glotis a/nebo laryngu (viz bod 4.4)	
	velmi vzácné	toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, pemfigus, pocení, kožní pseudolymfom *	erythema multiforme, angioneurotický edém, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivita
	není známo		toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	časté		otok kotníků, svalové křeče
	méně časté		artralgie, myalgie, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest	časté	renální dysfunkce	
	méně časté		poruchy močení, nykturie, častější močení
	vzácné	akutní renální selhání, urémie	
	velmi vzácné	oligurie/anurie	
Poruchy reprodukčního systému a prsu	méně časté	impotence	impotence, gynekomastie
	vzácné	gynekomastie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	velmi časté		edém
	časté		únava, astenie
	méně časté	únava, astenie	bolest na hrudi, bolest, malátnost
Vyšetření	méně časté	zvýšená hladina močoviny	zvýšení tělesné

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky u lisinoprilu	Nežádoucí účinky u amlodipinu
		v krvi, zvýšená hladina sérového kreatininu, hyperkalemie, zvýšení hladin jaterních enzymů	hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti
	vzácné	zvýšení bilirubinu v séru, hyponatremie	

* Byl hlášen komplex příznaků, mezi kterými se mohou vyskytnout některé nebo všechny z následujících: horečka, vaskulitida, myalgie, artralgie/artritida, pozitivní antinukleární protilátky (ANA), zvýšená sedimentace erytrocytů (ESR), eosinofilie a leukocytóza. Může dojít k výskytu vyrážky, fotosenzitivity a jiných kožních projevů.

** Většinou odpovídající cholestáze

Bezpečnostní údaje z klinických studií naznačují, že lisinopril je u hypertenzních dětských pacientů obecně dobře tolerovaný a že bezpečnostní profil v této věkové skupině je srovnatelný s bezpečnostním profilem dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici údaje týkající se předávkování přípravkem Amesos.

Vztahující se k předávkování lisinoprilem

Jsou k dispozici omezené údaje o předávkování lisinoprilem u lidí.

Symptomy spojené s předávkováním ACE inhibitory zahrnují hypotenzi, cirkulační šok, elektrolytickou nerovnováhu, renální selhání, hyperventilaci, tachykardii, palpitace, bradykardii, závratě, úzkost a kašel.

Doporučená léčba při předávkování je intravenózní infúze fyziologického roztoku. V případě výskytu hypotenze by měl být pacient uveden do protišokové polohy. V případě dostupnosti je možné zvážit i léčbu infúzí angiotenzinem II a/nebo intravenózními katecholaminy. Pokud došlo k předávkování v nedávné době, měl by být lisinopril odstraněn z těla (např. zvracením, výplachem žaludku, podáním absorbentů a síranu sodného). Lisinopril může být odstraněn z celkového oběhu hemodialýzou (viz bod 4.4). Léčba kardiostimulátorem je indikována v případě bradykardie, která odolává léčbě. Životní funkce, sérové elektrolyty a koncentrace kreatininu by měly být pravidelně sledovány.

Vztahující se k předávkování amlodipinem

U člověka jsou zkušenosti se záměrným předávkováním omezené.

Symptomy

Dostupná data ukazují, že předávkování může způsobit nadměrnou periferní vazodilataci a možnou reflexní tachykardii. Byla též hlášena výrazná a pravděpodobně prolongovaná systémová hypotenze vedoucí až k šoku a úmrtí.

Léčba

Klinicky významná hypotenze v důsledku předávkování amlodipinu vyžaduje aktivní podporu kardiovaskulárních funkcí, včetně častého monitorování srdeční a respirační funkce, elevace dolních končetin a zvýšenou pozornost cirkulujícímu objemu tekutin a objemu vyloučené moči.

Při obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku mohou být užitečné vazokonstrikční látky, pokud ovšem jejich aplikace není kontraindikována. K potlačení účinku blokátorů kalciových kanálů je užitečné podat intravenózně monohydrát kalcium-glukonátu.

V některých případech je užitečné provést výplach žaludku. Bylo prokázáno, že podání aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům během 2 hodin po požití amlodipinu 10 mg snižuje absorpci amlodipinu.

Vzhledem k tomu, že amlodipin se ve značné míře váže na bílkoviny v plazmě, nepředpokládá se, že by dialýza byla účinná.

Předávkování přípravkem Amesos:

Předávkování může vyústit v nadměrnou periferní vazodilataci s výraznou hypotenzí, cirkulačním šokem, poruchami elektrolytové rovnováhy, renálním selháním, hyperventilací, tachykardií, palpitacemi, bradykardií, závratěmi, úzkostí a kašlem. Doporučuje se symptomatická léčba (umístění pacienta do polohy vleže naznak, sledování – a dle potřeby – podpora srdeční a respirační funkce, krevního tlaku a rovnováhy tekutin a elektrolytů a koncentrací kreatininu). V případě závažné hypotenze musí být zajištěno zvednutí dolních končetin, a pokud intravenózní podání tekutin nevyvolá dostatečnou odpověď, možná bude třeba podpůrná léčba periferními vazopresivy, pokud tento postup není kontraindikován. Pokud je dostupná, lze také uvážit léčbu infuzí angiotenzinu II. Intravenózní podání kalcium-glukonátu může přispět k eliminaci blokády kalciových kanálů.

Lisinopril lze ze systémové cirkulace odstranit hemodialýzou. Během dialýzy je třeba se vyhnout užití vysoce propustných polyakrylonitrilových membrán.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ACE inhibitory a blokátory kalciových kanálů, lisinopril a amlodipin

ATC kód: C09BB03

Přípravek Amesos obsahuje fixní dávku kombinace léčivých látek lisinoprilu a amlodipinu.

Lisinopril

Mechanismus účinku

Lisinopril je inhibitor peptidyl dipeptidázy. Inhibuje angiotenzin konvertující enzym (ACE), který katalyzuje přeměnu angiotenzinu I na vazokonstrikční peptid angiotenzin II. Angiotenzin II také stimuluje sekreci aldosteronu kůrou nadledvin. Inhibice ACE způsobí pokles koncentrace angiotenzinu II a tím pokles vasopresorní aktivity a snížení sekrece aldosteronu. Snížená koncentrace aldosteronu může způsobit zvýšení sérové koncentrace draslíku.

Farmakodynamické účinky

Zatímco mechanismus, kterým lisinopril snižuje krevní tlak supresí systému renin-angiotenzin-aldosteron je považován za primární, lisinopril působí antihypertenzivně dokonce i u pacientů s

hypertenzi s nízkou hladinou reninu. ACE je identický s kinázou II, enzymem degradujícím bradykinin. Zda zvýšené hladiny bradykininu, silného vasodilatačního peptidu, hrají roli v terapeutickém účinku lisinoprilu, není dosud objasněno.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinek lisinoprilu na mortalitu a morbiditu u pacientů se srdečním selháním byl studován srovnáním vysokých (32,5 mg nebo 35 mg jednou denně) a nízkých (2,5 mg nebo 5 mg jednou denně) dávek. Ve studii se 3 164 pacienty, se střední hodnotou přežití pacientů 46 měsíců, způsobily vysoké dávky lisinoprilu ve srovnání s nízkými dávkami snížení rizika o 12 % při kombinovaném hodnocení jakékoli mortality a hospitalizace z jakékoli příčiny ($p=0,002$) a 8 % snížení rizika jakékoli mortality a hospitalizace z kardiovaskulárních důvodů ($p=0,036$). Byla vysledována redukce mortality z jakékoli příčiny (8 %, $p=0,128$) a z kardiovaskulárního důvodu (10 %, $p=0,073$). V konečné analýze byl u pacientů léčených vysokou dávkou počet hospitalizací pro srdeční selhání snížen o 24 % ($p=0,002$). Symptomatický přínos byl podobný u pacientů léčených vysokými i nízkými dávkami lisinoprilu.

Výsledky studie prokázaly, že souhrnný profil nežádoucích účinků u pacientů léčených vysokými i nízkými dávkami lisinoprilu byl podobný druhem i počtem. Předvídatelné nežádoucí účinky ACE inhibitorů, jako je hypotenze nebo alterace renální funkce, byly zvládnutelné a vzácně vedly k přerušení léčby. Kašel se vyskytoval u pacientů léčených vysokými dávkami méně často ve srovnání s pacienty léčenými nízkými dávkami lisinoprilu.

V GISSI-3 studii byl použit 2x2 faktoriálový plán pro srovnání účinku lisinoprilu a glycerol-trinitrátu podávaných samostatně nebo v kombinaci po dobu 6 týdnů s kontrolní skupinou u 19 394 pacientů podrobených léčbě během 24 hodin po akutním infarktu myokardu. Lisinopril statisticky významně snížil riziko mortality o 11 % oproti kontrole ($2p=0,03$). Snížení rizika u glycerol-trinitrátu nebylo významné, ale jeho kombinace s lisinopriem snížila významně riziko mortality o 17 % ve srovnání s kontrolní skupinou ($2p=0,02$). V podskupině pacientů starších 70 let a žen, predefinovaných jako pacienti s vysokým rizikem mortality, byl významný benefit pozorován při posuzování kombinovaného ovlivnění mortality a srdečních funkcí. Výsledek ukázal pro všechny pacienty, i z velmi rizikové podskupiny, významný přínos u pacientů léčených lisinopriem po dobu 6 měsíců i léčených kombinací lisinoprilu s glycerol-trinitrátem po dobu 6 týdnů. To dokazuje preventivní působení lisinoprilu. Jak se dá očekávat při každé vasodilatační léčbě, s léčbou lisinopriem byl spojený zvýšený výskyt hypotenze a renálních dysfunkcí, ale nebyl v souvislosti s proporcionálním nárůstem mortality.

Ve dvojité zaslíbené, randomizované, multicentrické studii srovnávající lisinopril s blokátorem kalciových kanálů u 335 hypertenzních pacientů s diabetes mellitus 2. typu s počáteční nefropatií charakterizovanou mikroalbuminurií, lisinopril užívaný v dávce 10-20 mg jednou denně po dobu 12 měsíců snížil systolický/diastolický krevní tlak o 13/10 mmHg a poměr exkrece albuminu do moči o 40 %. Při srovnání s blokátorem kalciových kanálů, který způsobí stejný pokles krevního tlaku, u pacientů léčených lisinopriem, se ukázala významně větší redukce poměru exkrece albuminu do moči prokazující, že ACE inhibiční účinek lisinoprilu redukuje mikroalbuminurii přímým mechanismem na renální tkáň spolu s hypotenzivním účinkem.

Léčba lisinopriem neovlivňuje kontrolu glykemie, jak bylo prokázáno nesignifikantně významným účinkem na hladiny glykovaného hemoglobinu (HbA1c).

Látky působící na systém renin-angiotenzin (RAS)

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

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

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

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

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

Pediatrická populace

V klinické studii zahrnující 115 pediatrických pacientů ve věku 6-16 let s hypertenzí dostávali pacienti s hmotností pod 50 kg 0,625 mg; 2,5 mg nebo 20 mg lisinoprilu denně a pacienti s hmotností 50 kg a více dostávali 1,25 mg, 5 mg nebo 40 mg lisinoprilu jednou denně. Na konci druhého týdne snižoval lisinopril podávaný jednou denně tlak krve v závislosti na dávce s konzistentní antihypertenzní účinností při dávkách vyšších než 1,25 mg.

Účinek byl potvrzený ve fázi vysazení, kde diastolický tlak vzrostl asi o 9 mm Hg více u pacientů randomizovaných do placebové skupiny než u pacientů, kteří byly randomizováni k pokračování se střední nebo vysokou dávkou lisinoprilu. Na dávce závislý antihypertenzní účinek lisinoprilu byl konzistentní v několika demografických podskupinách: věk, stupnice Tanner (Tanner fáze), pohlaví a rasa.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitorem transportu kalciových iontů dihydropyridinové skupiny (blokátor pomalých kalciových kanálů neboli antagonist kalciových iontů) - inhibuje tedy transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn.

Mechanismus antihypertenzního působení amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévní stěny.

Přesný mechanismus, jímž amlodipin vede k ústupu anginózních bolestí, nebyl dosud zcela poznán, avšak je známo, že amlodipin snižuje rozsah ischemického poškození myokardu dvěma mechanismy:

- Amlodipin dilatuje periferní arterioly, a tak redukuje celkovou periferní rezistenci (afterload), proti níž musí srdce pracovat. Vzhledem k tomu, že srdeční frekvence zůstává stabilní, vede toto snížení dotížení k odlehčení práce srdce a snížení spotřeby energie a kyslíkových nároků v myokardu.
- Mechanismus účinku amlodipinu zahrnuje pravděpodobně také dilataci hlavních větví koronárních tepen a koronárních arteriol, a to jak v normálních, tak i v ischemií postižených oblastech. Tato dilatace zvyšuje dodávku kyslíku k myokardu u pacientů s koronárními spazmy (Prinzmetalovou čili variantní anginou pectoris).

U pacientů s hypertenzí amlodipin při dávkování 1x denně klinicky významně snižuje krevní tlak vleže i vestoje po dobu celých 24 hodin. Vzhledem k pomalému nástupu účinku však podání amlodipinu nevede k akutní hypotenzii.

U pacientů s anginou pectoris zvyšuje jedna denní dávka amlodipinu celkovou dobu tolerance fyzické zátěže, oddaluje nástup anginózních bolestí a dobu do vzniku 1 mm depresí úseku ST na EKG a snižuje jak frekvenci anginózních atak, tak spotřebu glycerol trinitrátu.

Při podání amlodipinu nebyly zjištěny žádné nežádoucí metabolické účinky ani změny koncentrací lipidů v plasmě; podávání amlodipinu je vhodné i u pacientů s astmatem, diabetem či dnou.

Srdeční selhání

Hemodynamické studie a kontrolované klinické studie, při nichž pacienti se srdečním selháním třídy II - IV podle NYHA podstoupili zátěžový test, ukázaly, že amlodipin nevede ke zhoršení klinického stavu, hodnoceného pomocí tolerance fyzické zátěže, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie.

Z placebem kontrolované studie (PRAISE) vyplynulo, že u pacientů se srdečním selháním stupně III-IV dle NYHA léčených digoxinem, diuretiky a inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) nedošlo po podání amlodipinu k vzestupu rizika mortality nebo rizika kombinované mortality a morbidit u pacientů se srdečním selháním.

V následující, dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u nemocných se srdečním selháním NYHA III a IV bez klinických příznaků nebo bez objektivního nálezu svědčícího pro probíhající ischemickou chorobu, kteří užívali stabilní dávky ACE inhibitorů, digitalisu nebo diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou nebo kardiovaskulární mortalitu. Ve stejné skupině nemocných bylo užívání amlodipinu spojeno s vyšším výskytem hlášení plicního edému.

Studie hodnotící preventivní léčbu infarktu myokardu (ALLHAT)

Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), dvojitě zaslepená, randomizovaná, mortalitní-morbiditní studie sledovala srovnání léčby novějšími léčivými přípravky: amlodipin 2,5-10 mg/den (blokátor kalciového kanálu), lisinopril 10-40 mg/den (ACE inhibitor), podávanými jako terapie první linie, s léčbou thiazidovým diuretikem chlortalidonem 12,5-25 mg/den při léčbě mírné až středně těžké hypertenze.

Celkem 33 357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 či více let bylo randomizováno a následně sledováno průměrně po dobu 4,9 let. Pacienti měli minimálně jeden další rizikový faktor ICHS, včetně: infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody v anamnéze (> 6 měsíců před vstupem do studie) nebo jiného dokumentovaného aterosklerotického onemocnění (celkem 51,5 %), diabetu 2. typu (36,1 %), HDL cholesterolu < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofie levé komory diagnostikované na EKG či echokardiografií (20,9 %), kouření cigaret (21,9 %).

Primární cílový parametr byl souborem fatálních koronárních příhod či nefatálních infarktů myokardu. V tomto sledovaném parametru nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi léčbou amlodipinem a chlortalidonem: RR 0,98 95% CI [0,90-1,07] p=0,65. Mezi sekundárními sledovanými cílovými parametry byl výskyt srdečního selhání (součást kombinovaného kardiovaskulárního cílového parametru) významně vyšší ve skupině léčené amlodipinem ve srovnání se skupinou léčenou chlortalidonem (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Nicméně, nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl v celkové mortalitě při léčbě amlodipinem a chlortalidonem. RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20.

Pediatrická populace (ve věku 6 let a starších)

Ve studii s 268 dětmi ve věku 6-17 let s predominantní sekundární hypertenzí bylo prokázáno, že obě dávky amlodipinu, 2,5 mg a 5 mg, snižovaly systolický krevní tlak významně více než placebo. Rozdíl mezi oběma dávkami nebyl statisticky významný.

Dlouhodobý účinek amlodipinu na růst, dospívání a celkový rozvoj nebyl studován. Dlouhodobá účinnost léčby amlodipinem v dětství na snížení kardiovaskulární morbidit a mortality v dospělosti nebyla rovněž vyhodnocena.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Lisinopril

Lisinopril je perorálně aktivní ACE inhibitor neobsahující sulfhydrylovou skupinu.

Absorpce

Po perorálním podání lisinoprilu je maxima sérové koncentrace dosaženo přibližně za 7 hodin, ačkoli u pacientů s akutním infarktem myokardu je patrné malé zpoždění. Průměrný rozsah absorpce lisinoprilu při dávkách 5-80 mg je přibližně 25 % s individuální variabilitou 6–60 %. Absolutní biologická dostupnost je u pacientů se srdečním selháním snížena o přibližně 16 %. Absorpce lisinoprilu není ovlivněna přítomností potravy v zažívacím traktu.

Distribuce

Lisinopril se pravděpodobně neváže na jiné plasmatické bílkoviny než na cirkulující angiotenzin konvertující enzym. Studie na potkanech prokázaly, že lisinopril slabě prochází hematoencefalickou bariérou.

Eliminace

Lisinopril není v organismu metabolizován a v nezměněném stavu je zcela vyloučen do moči. Po opakovaném podání lisinoprilu byl účinný poločas akumulace stanoven na 12,6 hodin. Clearance lisinoprilu u zdravých osob je přibližně 50 ml/min. Během poklesu sérové hladiny byla zaznamenána prolongovaná terminální fáze, která však nevedla k akumulaci léčivé látky. Tato terminální fáze pravděpodobně odráží saturovatelnost vazby na ACE a není úměrná podané dávce.

Farmakokinetické vlastnosti u zvláštních populací

Porucha funkce jater

Poškození jaterní funkce u pacientů s cirhózou způsobí pokles absorpce lisinoprilu (asi o 30 % na základě izolace látky z moči), ale zvýšení expozice (přibližně 50 %) ve srovnání se zdravými osobami a to v důsledku snížené clearance.

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin snižuje eliminaci lisinoprilu, který je vylučován ledvinami, ale toto snížení je klinicky významné pouze tehdy, když je glomerulární filtrace nižší než 30 ml/min. Při mírném až středně závažném poškození ledvin (clearance kreatininu 30-80 ml/min) byla střední AUC zvýšena pouze o 13 %, zatímco 4-5ti násobné zvýšení AUC bylo pozorováno až u těžké poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu 5-30 ml/min).

Lisinopril může být odstraněn dialýzou. Během 4 hodin hemodialýzy klesly plasmatické koncentrace lisinoprilu průměrně o 60 % s clearance dialýzy mezi 40 a 55 ml/min.

Srdeční selhání

U pacientů se srdečním selháním je ve srovnání se zdravými osobami větší expozice lisinoprilu (zvýšení AUC na průměrně 125 %), ale díky záhytu lisinoprilu v moči, je absorpce redukována přibližně o 16 % v porovnání se zdravými jedinci).

Pediatrická populace

Farmakokinetický profil lisinoprilu byl studován u 29 pediatrických pacientů s hypertenzí ve věku mezi 6 a 16 lety s GFR nad 30 ml/min/1,73 m². Po dávkách 0,1 až 0,2 mg/kg bylo maximálních koncentrací lisinoprilu v plasmě v ustáleném stavu dosaženo během 6 hodin a rozsah absorpce na základě záhytu v moči byl kolem 28 %.

Tyto hodnoty jsou obdobné těm, které byly již dříve získány u dospělých.

Hodnoty AUC a C_{max} u dětí byly v této studii konzistentní s hodnotami získanými u dospělých.

Starší pacienti

U starších pacientů jsou ve srovnání s mladšími osobami vyšší hladiny lisinoprilu v krvi a vyšší hodnoty plochy pod křivkou koncentrací v čase (zvýšeny přibližně o 60 %).

Amlodipin

Absorpce, distribuce a vazba na bílkoviny v plasmě

Po perorálním podání v terapeutických dávkách je amlodipin dobře absorbován s dosažením vrcholové plasmatické koncentrace za 6-12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost se pohybuje v rozmezí 64 a 80 %. Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. Studie *in vitro* prokázaly, že přibližně 97,5 % cirkulujícího amlodipinu je navázáno na plasmatické bílkoviny.

Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna příjmem potravy.

Biotransformace/eliminace

Terminální plasmatický eliminační poločas činí 35-50 hodin a je při jedné denní dávce konzistentní. Amlodipin je ve značné míře metabolizován na inaktivní metabolity v játrech. Močí se vylučuje z 10% v podobě nezměněné substance a z 60 % ve formě metabolitů.

Farmakokinetické vlastnosti u zvláštních populací

Porucha funkce jater

O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater existují pouze velmi omezené údaje. Pacienti s jaterní nedostatečností mají sníženou clearance amlodipinu, což má za následek delší poločas a nárůst AUC o přibližně 40-60 %.

Starší pacienti

Doba potřebná k dosažení vrcholových plasmatických koncentrací amlodipinu je u starších a mladších subjektů obdobná. Clearance amlodipinu se snižuje, což má za následek zvýšení AUC a prodloužení eliminačního poločasu u starších pacientů. Podle očekávání došlo v závislosti na věku studované skupiny u nemocných s měštnavým srdečním selháním ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu.

Pediatrická populace

Farmakokinetická studie byla provedena se 74 hypertenzními dětmi ve věku 1 až 17 let (z toho 34 pacientů bylo ve věku 6-12 let, a 28 pacientů ve věku 13-17 let), které užívaly dávku 1,25 mg až 20 mg amlodipinu, buď v jedné či dvou dávkách denně. U dětí ve věku 6 až 12 let a u dospívajících ve věku 13-17 let byla typická hodnota perorální clearance (CL/F) 22,5 resp. 27,4 l/hod u chlapců, a 16,4 resp. 21,3 l/hod u dívek. Byla zjištěna velká variabilita v expozici amlodipinu mezi jedinci. Existují pouze omezené údaje hlášené u dětí ve věku do 6 let.

Fixní kombinace

Žádné farmakokinetické interakce mezi jednotlivými léčivými látkami přípravku Amesos nebyly popsány. Farmakokinetické parametry (AUC, C_{max} , t_{max} a poločas eliminace) se nelišily od těch pozorovaných při podávání jednotlivých složek samostatně.

Gastrointestinální absorpce přípravku Amesos není ovlivněna jídlem.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické studie s kombinací lisinopril-amlodipin nebyly provedeny.

Lisinopril

Předklinické údaje založené na konvenčních studiích obecné farmakologie, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a karcinogenního potenciálu neprokazují žádné zvláštní riziko pro člověka.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu jako skupina měly nežádoucí účinky na pozdní fetální vývoj s důsledkem smrti plodu a vrozených poruch, zejména na lebce.

Byla hlášena fetotoxicita, retardace intrauterinního růstu a průchodný ductus arteriosus. Tyto vývojové anomálie jsou předpokládaným důsledkem částečně přímého působení ACE inhibitorů na fetální systém renin-angiotenzin a částečně ischemie vyplývající z mateřské hypotenze, sníženého fetálně-placentárního průtoku krve a z nedostatečného přísunu kyslíku a živin k plodu.

Amlodipin

Reprodukční toxikologie

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly zpoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížení přežití mláďat při dávkách přibližně 50x vyšších než nejvyšší doporučené dávky pro člověka stanovené dle mg/kg.

Ovlivnění fertility

Nebyl zjištěn žádný účinek na fertilitu potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před pářením) v dávkách do 10 mg/kg/den (8x* vyšší než je maximální doporučená dávka u člověka 10 mg na základě mg/m²). V jiné studii s potkany, kde samci byli léčeni amlodipinem po dobu 30 dnů v dávkách srovnatelných s dávkou pro člověka stanovené dle mg/kg, byly pozorovány snížené plasmatické hladiny hormonů stimulujících folikuly a testosteronu a rovněž snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

Kancerogeneze, mutogeneze

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

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

* Při hmotnosti pacienta 50 kg.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Amesos 10 mg/5 mg tablety:

4 roky

Amesos 20 mg/10 mg tablety:

3 roky

Amesos 20 mg/5 mg tablety:

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Amesos 10 mg/5 mg tablety:

30 nebo 90 tablet v bílých neprůhledných PVC/PE/PVDC//Al blistrech v krabičce.

Amesos 20 mg/10 mg tablety:

30 nebo 90 tablet v bílých neprůhledných PVC/PE/PVDC//Al blistrech v krabičce.

Amesos 20 mg/5 mg tablety:

30 nebo 90 tablet v bílých neprůhledných PVC/PE/PVDC//Al blistrech v krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapešť,

Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Amesos 10 mg/5 mg tablety: 58/238/09-C

Amesos 20 mg/10 mg tablety: 58/772/09-C

Amesos 20 mg/5 mg tablety: 58/085/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

Amesos 10 mg/5 mg tablety: 25. 2. 2009

Amesos 20 mg/10 mg tablety: 11. 11. 2009

Amesos 20 mg/5 mg tablety: 1. 2. 2012

Datum posledního prodloužení registrace:

Amesos 10 mg/5 mg tablety, Amesos 20 mg/10 mg tablety a Amesos 20 mg/5 mg tablety:
26. 9. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 10. 2018