

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Amesos 10 mg/5 mg tablety
Amesos 20 mg/10 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).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Amesos 10 mg/5 mg tablety
Bílé až téměř bílé, kulaté, ploché tablety se zkoseným okrajem, s půlicí rýhou na jedné straně a vyraženým „A+L“ na druhé straně.
Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv za účelem dělení dávky.

Amesos 20 mg/10 mg tablety
Bílé až téměř bílé, kulaté, bikonvexní tablety s vyraženým „CF3“ na jedné straně, druhá strana bez vyražení.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučená dávka je jedna tableta denně. Maximální denní dávka je jedna tableta denně. Potrava neovlivňuje absorpci přípravku, takže lze přípravek Amesos užívat bez ohledu na jídlo.

Pacienti s poškozením ledvin

Ke stanovení optimální počáteční a udržovací dávky u pacientů s poškozením ledvin je nutná individuální titrace jednotlivými složkami lisinoprilem a amlodipinem. Přípravek Amesos je indikován pouze u pacientů, u nichž byla optimální udržovací dávka stanovena v případě přípravku Amesos 10 mg/5 mg tablety na 10 mg lisinoprilu a 5 mg amlodipinu a v případě přípravku Amesos 20 mg/10 mg tablety na 20 mg lisinoprilu a 10 mg amlodipinu. 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.

Pacienti s poškozením jater

U pacientů s poškozením jaterní funkce se může amlodipin vylučovat déle. Pro tyto případy nebylo stanoveno přesné doporučené dávkování, takže u pacientů s poškozením jaterní funkce se tento přípravek musí podávat s opatrností.

Děti a mladiství (<18 let)

Přípravek Amesos se nedoporučuje podávat dětem mladším 18 let z důvodu nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti.

Starší pacienti (> 65 let)

V klinických studiích nebyly zjištěny žádné změny v účinnosti nebo bezpečnosti amlodipinu nebo lisinoprilu ve vztahu k věku. Ke stanovení optimální udržovací dávky pro starší pacienty se musí dávka individuálně titrovat, nejprve podáváním volné kombinace lisinoprilu a amlodipinu. Přípravek Amesos je indikován pouze pro ty pacienty, u nichž byla optimální udržovací dávka stanovena v případě přípravku Amesos 10 mg/5 mg tablety na 10 mg lisinoprilu a 5 mg amlodipinu a v případě přípravku Amesos 20 mg/10 mg tablety na 20 mg lisinoprilu a 10 mg amlodipinu (viz bod 4.4).

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na lisinopril nebo jakýkoli jiný inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE).
- Přecitlivělost na amlodipin nebo jakýkoliv jiný derivát dihydropyridinu.
- Přecitlivělost na jakoukoliv pomocnou látku přípravku.
- Těžká hypotenze.
- Anamnéza angioneurotického edému ve spojení s předchozí terapií inhibitory ACE.
- Hereditární nebo idiopatický angioneurotický edém (viz bod 4.4).
- Hemodynamicky významná obstrukce výtokové části levé komory (aortální stenóza, hypertrofická kardiomyopatie), mitrální stenóza či kardiogenní šok.
- Srdeční selhání po akutním infarktu myokardu (během prvních 28 dní).
- Nestabilní angina pectoris (s výjimkou Prinzmetalovy anginy).
- 2. a 3. trimestr těhotenství (viz bod 4.4 a 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Symptomatická hypotenze

K podstatnému poklesu krevního tlaku a z toho důvodu k symptomatické hypotenzii může dojít u pacientů s poklesem objemu a/nebo deplecí sodíku vzniklé po diuretické léčbě nebo ztrátě tekutin jiného původu, jako je nadměrné pocení, dlouhodobé zvracení a/nebo průjem (viz bod 4.2). Pokud dojde k hypotenzii, pacient se má umístit do polohy vleže naznak a v případě potřeby se má intravenózně doplňovat úbytek tekutin (intravenózní infuzí fyziologického roztoku).

Pokud možno se pokles objemu a/nebo deplece sodíku má upravit ještě před zahájením léčby přípravkem Amesos. Po podání úvodní dávky je třeba pečlivě sledovat rozsah antihypertenzních účinků.

Aortální a mitrální stenóza, obstrukční hypertrofická kardiomyopatie:

Stejně jako u všech ostatních vazodilatátorů je i přípravek Amesos nutno podávat opatrně u pacientů s obstrukcí výtokové části levé komory a se stenózou mitrální chlopně.

Poškození funkce ledvin

U některých pacientů s hypertenzí bez zjevného preexistujícího renálního vaskulárního onemocnění došlo ke zvýšení močoviny v krvi a sérového kreatininu, většinou mírného a přechodného charakteru, zejména pokud byl inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu podán současně s diuretikem. To se s větší pravděpodobností objevuje u pacientů s již preexistujícím renálním poškozením.

U některých pacientů s oboustrannou stenózou renálních arterií nebo se stenózou arterie solitární ledviny, kteří byli léčeni inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, se pozorovalo zvýšení močoviny v krvi a sérového kreatininu, obvykle reverzibilní po ukončení léčby. To je pravděpodobné zejména u pacientů s renálním poškozením. Ke stanovení optimální udržovací dávky u pacientů s renálním poškozením je třeba individuální titrace jednotlivými složkami, lisinoprilem a amlodipinem, za pečlivého sledování renálních funkcí. Přípravek Amesos je indikován pouze u těch 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 a v případě přípravku Amesos 20 mg/10 mg tablety na 20 mg lisinoprilu a 10 mg amlodipinu.

V případě zhoršení renálních funkcí, se užívání přípravku Amesos musí přerušit a nahradit jednotlivými složkami v přiměřených dávkách. Může být potřebné i snížení dávky a/nebo vysazení diuretika.

Angioedém

Angioedém obličeje, končetin, rtů, jazyka, glottis a/nebo laryngu byl hlášen u pacientů léčených inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, včetně lisinoprilu. V takových případech se přípravek Amesos musí okamžitě vysadit a pacient se ponechá pod pečlivým lékařským dozorem, dokud nedojde k úplnému a trvalému vymizení příznaků.

Pokud je otok omezen na obličej, rty a končetiny, obvykle se upraví spontánně; může však být vhodné zmírnit příznaky podáním antihistaminik.

Angioedém doprovázený edémem laryngu je potenciálně fatální. Pokud otok zasáhne jazyk, glottis či larynx, či hrozí-li obstrukce dýchacích cest, je třeba bezodkladně zahájit emergentní léčbu. Vhodná opatření zahrnují podkožní podání 0,3-0,5 mg adrenalinu či pomalé intravenózní podání 0,1 mg adrenalinu, a poté podání glukokortikoidů a antihistaminik, se současným sledováním životních funkcí.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu způsobují angioedém ve větší míře u černochů než u ostatních pacientů.

U pacientů léčených ACE inhibitory byl vzácně zaznamenán edém střev. Projevoval se bolestí břicha (s nebo bez nauzey a zvracení); v některých případech tomu nepředcházela angioedém obličeje a hladiny C-1 esterázy byly normální. Angioedém byl diagnostikován postupy včetně CT, ultrazvuku nebo chirurgicky a příznaky vymizely po vysazení ACE inhibitoru. Střevní angioedém je třeba brát v úvahu při diferenciální diagnóze bolesti břicha u pacientů užívajících ACE inhibitory.

Anafylaktoidní reakce u hemodialyzovaných pacientů

Symptomy odpovídající anafylaktickému šoku byly hlášeny u pacientů podstupujících dialýzu pomocí membrány z polyakrylonitrilu (například AN 69), kteří byli současně léčeni některým inhibitorem ACE. Proto je třeba se této kombinace vyvarovat. U těchto pacientů se doporučuje jiný typ dialyzační membrány či antihypertenzivum jiné třídy.

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

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

Desenzibilizace na včelí/vosí jed

Občas se objevily anafylaktoidní reakce u pacientů užívajících inhibitory ACE během desenzibilizace na jed blanokřídlého hmyzu – *Hymenoptera* (např. včela, vosy). Těmto životu nebezpečným reakcím lze předejít dočasným vysazením inhibitorů ACE.

Hepatotoxicita

Velmi zřídka jsou 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 přípravek Amesos, u nichž vznikne žloutenka nebo výraznější zvýšení jaterních enzymů, musí přípravek Amesos vysadit a zůstat pod lékařským dohledem.

Jaterní poškození

Poločas eliminace amlodipinu je u pacientů s poškozením jaterní funkce delší. Jelikož nejsou stanoveny žádné doporučené dávky, postupuje se při podávání přípravku opatrně a individuálně se zvážením očekávaného přínosu a možného rizika léčby.

Hematologická toxicita

U pacientů užívajících ACE inhibitory byla velmi vzácně zaznamenána neutropenie, agranulocytóza, trombocytopenie a anemie (viz bod 4.8). Neutropenie se objevuje vzácně u pacientů s normální renální funkcí a bez jiných komplikujících faktorů. Neutropenie a agranulocytóza jsou reverzibilní po vysazení ACE inhibitoru. Přípravek Amesos 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.

Kašel

Často byl při podávání ACE inhibitorů 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/celková anestezie

U pacientů podstupujících rozsáhlou operaci či během anestezie látkami způsobujícími hypotenzi, může lisinopril sekundárně ke kompenzačnímu uvolňování reninu blokovat vytváření angiotensinu II. Pokud dojde k hypotenzi, patrně v důsledku uvedeného mechanismu, lze ji korigovat zvýšením intravaskulárního objemu.

Starší pacienti

Pokud je pokročilý věk spojen s poklesem renálních funkcí, uplatňuje se úprava dávky přípravku Amesos (viz bod 4.2).

Hyperkalémie

Zvýšená hodnota sérových hladin draslíku se pozorovala u některých pacientů užívajících ACE inhibitory. Mezi pacienty s rizikem rozvoje hyperkalémie patří ti s renálním postižením, diabetem, akutní srdeční dekompenzací, dehydratací, metabolickou acidózou nebo současným užíváním kalium šetřících diuretik, draslíkových náhrad nebo doplňků s obsahem draslíku, nebo jakéhokoli přípravku s možným zvyšováním hladin draslíku v krvi (např. heparin). Pokud je nutné současné užívání výše uvedených látek, doporučuje se pravidelné sledování sérových hladin draslíku (viz bod 4.5).

Těhotenství

Léčba ACE inhibitory nemá být zahajována v době těhotenství. Pokud léčba ACE inhibitory není považována za nezbytnou, mají být pacientky plánující otěhotnění převedeny na jinou antihypertenzní léčbu, která má stanovený bezpečnostní profil pro užití v těhotenství. Pokud je těhotenství diagnostikováno, má být léčba ACE inhibitory okamžitě ukončena a pokud je to vhodné, má být zahájena alternativní léčba (viz bod 4.3 a 4.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce ve vztahu k lisinoprilu

Látky ovlivňující hladiny draslíku: Draslík šetřící diuretika (např. spironolakton, amilorid a triamteren), draslíkové náhrady nebo doplňky s obsahem draslíku a další látky, které mohou zvyšovat hladiny draslíku (např. heparin), mohou způsobit v kombinaci s inhibitory ACE hyperkalemii, zvláště u pacientů s poškozením ledvin a jinými preexistujícími stavy (viz bod 4.4). Pokud má být přípravek, který ovlivňuje hladinu draslíku, předepsán v kombinaci s lisinoprilem, je vhodné pravidelné sledování sérových hladin draslíku. Současné podávání se proto má pečlivě zvážit a probíhá pouze se **zvýšenou opatrností a pravidelným sledováním** jak hladin sérového draslíku, tak renálních funkcí.

Diuretika: Pokud jsou diuretika přidávána k léčbě pacientů užívajících přípravky Amesos, antihypertenzní účinek je většinou aditivní (viz bod 4.4). Lisinopril snižuje kaliuretický účinek diuretik.

Jiná antihypertenziva: Současné užívání těchto látek může zvyšovat hypotenzní účinek přípravku Amesos. Současné podávání s glycerol-trinitrátem a jinými nitráty, nebo jinými vazodilatátory může ještě dále snižovat krevní tlak.

Tricyklická antidepresiva/antipsychotika/anestetika/narkotika: Současné užívání s inhibitory ACE může vést k dalšímu snížení krevního tlaku (viz bod 4.4).

Alkohol zvyšuje hypotenzní účinek.

Alopurinol, prokainamid, cytostatika nebo imunosupresiva (systémové kortikosteroidy) mohou vést ke zvýšenému riziku leukopenie, pokud se podávají současně s inhibitory ACE.

Antacida snižují biologickou dostupnost současně podávaných inhibitorů ACE.

Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinky inhibitorů ACE; pacienti musí být pečlivě sledováni, aby se potvrdilo, že se dosahuje požadovaného účinku.

Antidiabetika: Epidemiologické studie naznačují, že současné podávání ACE inhibitorů a přípravků k léčbě diabetu (insuliny, perorální antidiabetika) může působit zesílení účinku antidiabetik s rizikem vzniku hypoglykémie. To se může projevovat častěji v prvních týdnech kombinované léčby a u pacientů s postižením ledvin.

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID): Chronické podávání NSAID včetně vysokých dávek kyseliny acetylsalicylové ≥ 3 g/den, může snížit antihypertenzní účinek ACE inhibitorů.

NSAID a ACE inhibitory se uplatňují na zvyšování sérové hladiny draslíku, což může vést ke zhoršování funkcí ledvin. Tyto účinky jsou obvykle reverzibilní. Zřídka se může objevit akutní renální selhání, zejména u pacientů s oslabenou renální funkcí, jako ve stáří nebo při dehydrataci.

Lithium: Při současném podávání s inhibitory ACE může být snížena eliminace lithia, a proto by se měly sérové hladiny lithia sledovat.

Interakce ve vztahu k amlodipinu

Inhibitory CYP3A4: Studie u starších pacientů prokázala, že diltiazem inhibuje metabolismus amlodipinu, pravděpodobně přes CYP3A4 (plazmatická koncentrace amlodipinu stoupla přibližně o 50% a účinek amlodipinu se zvýšil). Není vyloučeno, že silné inhibitory CYP3A4 (např. ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) mohou zvýšit plazmatickou koncentraci amlodipinu ve větším rozsahu než diltiazem. Proto je při současném užívání nutná opatrnost.

Induktory CYP3A4: Současné podávání s antikonvulzivy (např. karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, fosfenytoin, primidon), rifampicinem, rostlinnými přípravky obsahujícími třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) může vést ke snížení plazmatické koncentrace amlodipinu. Je indikováno klinické sledování, s možností úpravy dávkování amlodipinu v průběhu léčby induktory i po jejich vysazení. Jejich současné užívání vyžaduje opatrnost.

Jiné: V monoterapii byl amlodipin bezpečně podáván s thiazidovými diuretiky, betablokátory, ACE inhibitory, dlouhodobě působícími nitráty, sublingválním nitroglycerinem, digoxinem, warfarinem, atorvastatinem, sildenafilem, antacidy (suspenze algeldrátu, hydroxid hořečnatý, simeticon), cimetidinem, nesteroidními protizánětlivými léky, antibiotiky a perorálními antidiabetiky.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Z dostatečně kontrolovaných klinických studií nejsou k dispozici údaje o podávání přípravku Amesos těhotným ženám.

Lisinopril

Podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství se nedoporučuje a ve druhém a třetím trimestru je kontraindikováno (viz bod 4.3 a 4.4).

Epidemiologický průkaz rizika teratogenity po vystavení ACE inhibitorům v průběhu prvního trimestru těhotenství nebyl přesvědčivý; ale přesto nelze vyloučit malé zvýšení rizika. Pokud léčba ACE inhibitory není považována za nezbytnou, mají být pacientky plánující otěhotnění převedeny na jinou antihypertenzní léčbu, která má stanovený bezpečnostní profil pro užití v těhotenství. Pokud je těhotenství diagnostikováno, má být léčba ACE inhibitory okamžitě ukončena a pokud je to vhodné, má být zahájena alternativní léčba. Je známo, že vystavení léčbě ACE inhibitory v průběhu druhého a třetího trimestru vede k lidské fetotoxicitě (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, retardace osifikace lebky) a k neonatální toxicitě (selhání ledvin, hypotenze, hyperkalemie),(viz bod 5.3). Pokud dojde k expozici ACE inhibitorům od druhého trimestru těhotenství, je doporučena ultrazvuková kontrola renální funkce a lebky. Děti matek, které užívaly ACE inhibitory, mají být pečlivě sledovány s ohledem na hypotenzi (viz bod 4.3 a 4.4).

Amlodipin

Přestože některé dihydropyridiny vykázaly teratogenní účinky u zvířat, údaje pro amlodipin teratogenitu u potkanů a králíků nepotvrdily (viz bod 5.3). Nejsou však žádné klinické zkušenosti s užíváním amlodipinu v těhotenství. Vzhledem k tomu není amlodipin doporučován v průběhu těhotenství.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem se nedoporučuje užívat přípravek Amesos v průběhu prvního trimestru těhotenství a je kontraindikován v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství.

Pokud je těhotenství potvrzeno, je nutné léčbu přípravkem Amesos okamžitě ukončit. Pacientkám plánujícím otěhotnět se musí přípravek Amesos zaměnit za jinou antihypertenzní léčbu, kde byl stanoven bezpečnostní profil pro podávání v těhotenství.

Kojení

Vzhledem k tomu, že nejsou dostupné informace týkající se podávání přípravku Amesos během kojení, 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. Jinou alternativou je také přestat kojit během léčby.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Amesos může mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje (zvláště během počátečního období 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 závratě (3 %).

V kontrolovaných klinických studiích byly hlášeny následující nežádoucí účinky, které se vyskytly u $\geq 1\%$ pacientů, a to při současném podávání amlodipinu s lisinoprilem, či při monoterapii jednotlivými látkami (viz následující tabulka):

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Amlodipin lisinopril (n=64)	Amlodipin (n=64)	Lisinopril (n=68)
Poruchy nervového systému	Závratě	3%	1,5%	4,4%
	Bolest hlavy	8%	6%	8,8%
Srdeční poruchy	Palpitace	1,5%	4,6%	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel	5%	3%	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea		1,5%	
Poruchy kůže a podkoží	Pruritus	1,5%		

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 (nelze odhadnout z dostupných dat). V každé uvedené skupině jsou nežádoucí účinky zaznamenány sestupně dle klesající závažnosti.

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

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky u lisinoprilu	Nežádoucí účinky u amlodipinu
Poruchy krve a lymfatického systému	velmi vzácné	útlum kostní dřeně, agranulocytóza, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, hemolytická anemie, anemie, lymfadenopatie	trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	velmi vzácné	autoimunitní poruchy	hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	velmi vzácné	hypoglykémie	hyperglykémie
Psychiatrické poruchy	méně časté	změny nálady porucha spánku	nespavost změny nálady
	vzácné	duševní porucha	
Poruchy nervového systému	časté	závratě, bolest hlavy	somnolence, závratě, bolest hlavy
	méně časté	vertigo, parestézie, poruchy chuti	synkopa, třes, chuťové změny, hypestézie, parestézie
	velmi vzácné		periferní neuropatie
Oční poruchy	méně časté		poruchy zraku

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky u lisinoprilu	Nežádoucí účinky u amlodipinu
Poruchy ucha a labyrintu	méně časté		tinnitus
Srdeční poruchy	časté		palpitace
	méně časté	infarkt myokardu (viz bod 4.4), tachykardie, palpitace	
	velmi vzácné		infarkt myokardu, komorová tachykardie, fibrilace síní, arytmie
Cévní poruchy	časté	ortostatická hypotenze	zčervenání
	méně časté	cerebrovaskulární příhoda (viz bod 4.4), Raynaudův fenomén	hypotenze
	velmi vzácné		vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	časté	kašel	
	méně časté	rýma	dušnost, rýma
	méně časté	bronchospasmus, alergická alveolitida/eozinofilní pneumonie, sinusitida	kašel
Gastrointestinální poruchy	časté	průjem, zvracení	bolest břicha, nauzea
	méně časté	bolest břicha, nauzea, zažívací potíže	zvracení, dyspepsie, změna vyprazdňování, sucho v ústech
	vzácné	sucho v ústech	
	velmi vzácné	pankreatitida, střešní angioedém	pankreatitida, gastritida, hyperplazie gingivy
Poruchy jater a žlučových cest	velmi vzácné	jaterní selhání, hepatitida, cholestatická žloutenka (viz bod 4.4)	hepatitida, žloutenka, cholestáza
Poruchy kůže a podkoží	méně časté	hypersenzitivita/angioneurotický edém obličeje, končetin, rtů, jazyka, glottis a/nebo laryngu (viz bod 4.4), vyrážka, pruritus	alopecie, vyrážka, purpura, změny barvy kůže, pocení, pruritus
	vzácné	psoriáza, kopřivka, alopecie	
	velmi vzácné	toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme. pemphigus, pocení; Byl hlášen syndrom, který může zahrnovat jeden nebo více z následujících symptomů: horečka,	erythema multiforme, angioneurotický edém, kopřivka

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky u lisinoprilu	Nežádoucí účinky u amlodipinu
		vaskulitida, myalgie, artralgie/artritida, pozitivní ANA, zvýšená hodnota ESR, eozinofilie a leukocytóza, vyrážka, fotosenzitivita nebo jiné kožní projevy.	
Poruchy pohybového aparátu a pojiva	méně časté		artralgie, myalgie, svalové křeče, 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 prsů	méně časté	impotence	impotence, gynekomastie
	vzácné	gynekomastie	
Celkové poruchy a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání	časté		edém, únava
	méně časté	únava, astenie	bolest na hrudi, bolest, malátnost, astenie
Laboratorní vyšetření	méně časté	zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšená hladina sérového kreatininu, hyperkalémie, zvýšení hladin jaterních enzymů	zvýšení tělesné hmotnosti, snížení tělesné hmotnosti
	vzácné	pokles hemoglobinu, pokles hematokritu, zvýšení bilirubinu v séru, hyponatrémie	
	velmi vzácné		zvýšení hladin jaterních enzymů

4.9 Předávkování

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 nznak, sledování – a dle potřeby – podpora srdeční funkce, krevního tlaku a rovnováhy tekutin a elektrolytů). V případě závažné hypotenze musí být zajištěno zvednutí dolních končetin, a pokud intravenózní podání tekutin nevyvolá dostatečnou odpověď, možná bude třeba podpurná 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.

Vzhledem k delšímu vstřebávání amlodipinu může být v některých případech užitečná žaludeční laváž. Lisinopril lze ze systémové cirkulace odstranit hemodialýzou. Amlodipin se však silně váže na proteiny, dialýza proto patrně nebude přínosná (viz bod 4.4).

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

Lisinopril je inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), který redukuje plazmatické hladiny angiotenzinu II a následovně aldosteronu a zvyšuje hladiny vazodilatátoru bradykininu. Snižuje periferní cévní rezistenci a systémový krevní tlak. Tyto změny mohou být doprovázeny zvýšením srdečního výdeje při nezměněné srdeční frekvenci, a také nárůstem renálního krevního průtoku. U hyperglykemických pacientů lisinopril přispívá k obnově poškozené funkce endotelu.

Antihypertenzní účinek lisinoprilu obvykle vzniká 1 hodinu po podání a vrcholí po 6 hodinách. Délka působení je 24 hodin – také závisí na dávce. Antihypertenzní účinnost lisinoprilu se udržuje i dlouhodobě. Náhlé vysazení lisinoprilové léčby není spojeno s podstatnými známkami tzv. rebound fenoménu (zvýšení krevního tlaku).

Přestože je jeho primární účinek zprostředkován systémem renin-angiotenzin-aldosteron, je lisinopril účinný také u hypertoniků s nízkou aktivitou reninu v plazmě. Kromě přímých účinků na snížení tlaku lisinopril také tlumí albuminurii změnou hemodynamických podmínek a struktury tkání v glomerulech ledvin. V kontrolovaných klinických studiích u diabetických pacientů nebyly zjištěny žádné změny v hladinách krevní glukózy ani vyšší výskyt hypoglykémie.

Amlodipin

Amlodipin je blokátor kalciových kanálů dihydropyridinového typu. Inhibuje přitékání vápníku do buněk myokardu a hladkého svalstva cév, a to inhibicí pomalých kalciových kanálů na buněčné membráně. Amlodipin snižuje tonus hladkého svalstva v arteriolách a tím i periferní cévní rezistenci, což vede ke snížení systémového krevního tlaku. Dilatací periferních arteriol a snížením srdečního dotížení (afterload) působí amlodipin proti angině pectoris, aniž by docházelo k reflexní tachykardii, a přiměřeně také klesá spotřeba energie a kyslíku srdečním svalem. Amlodipin může dilatovat koronární cévy (arterie a arterioly); zlepšuje zásobení myokardu kyslíkem, a to ve zdravých i ischemických oblastech.

Jedna dávka amlodipinu denně snižuje krevní tlak hypertoniků vleže naznak i ve stoje, a to po celý 24hodinový interval. Vzhledem k pomalému nástupu účinku nedochází k akutní hypotenzii.

Blokační účinky na kalciové kanály například vyvolávají přímou dilataci tepen doprovázenou retencí sodíku a vody. Je třeba očekávat kompenzační aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), takže kontraregulační mechanismy aktivované inhibitory ACE mohou přispívat k obnovení fyziologické odpovědi na zvýšený příjem soli.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Lisinopril

Po perorálním podání se maximální plazmatické koncentrace objeví přibližně po 6 hodinách; biologická dostupnost je 29 %. Lisinopril se neváže na jiné plazmatické bílkoviny než ACE; není metabolizován v organismu a vylučuje se močí v nezměněné formě. Účinný poločas lisinoprilu činí 12,6 hodin. Hlavní eliminace frakce nevázané na bílkoviny doprovází eliminaci lisinoprilu vázaného na ACE, ale je pomalejší, a výsledkem může být prodloužený antihypertenzní účinek.

Eliminace lisinoprilu je prodloužena při nedostatečnosti ledvin, a proto může být nutné snížení dávky (viz bod 4.2).

Lisinopril lze z plazmy odstranit pomocí dialýzy.

Amlodipin

Amlodipin je po perorálním podání pomalu a téměř zcela absorbován z gastrointestinálního traktu. Na absorpci nemá vliv konzumace potravin. Maximální koncentrace (C_{max}) se objeví 6-10 hodin po podání. Biologická dostupnost amlodipinu je 64-80 %; distribuční objem činí přibližně 20 l/kg. V systémovém oběhu je asi 95-98 % amlodipinu vázáno na plazmatické bílkoviny. Amlodipin je rozsáhle metabolizován v játrech na inaktivní metabolity. 10 % původní látky a 60 % metabolitu je vylučováno v moči. Eliminace z plazmy je dvoufázová, a konečný poločas eliminace činí asi 30-50 hodin. Ustálené plazmatické hladiny je při každodenním podávání dosaženo za 7-8 dní. Amlodipin je transformován na inaktivní metabolity primárně v játrech; 10 % původní látky je vylučováno močí. Amlodipin nelze z plazmy odstranit pomocí dialýzy.

Čas dosažení maximální plazmatické koncentrace (t_{max}) je u starších i mladších pacientů podobný. Clearance amlodipinu má u starších pacientů tendenci klesat, a to s následným nárůstem AUC a poločasu eliminace. Amlodipin je při používání v podobných dávkách u starších i mladších pacientů stejně dobře tolerován, proto se u nich doporučuje normální dávkový režim.

Poločas eliminace amlodipinu je delší u pacientů s jaterní nedostatečností.

U pacientů s dysfunkcí ledvin změny v plazmatické koncentraci amlodipinu nesouvisí se stupněm nedostatečnosti ledvin.

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

Lisinopril

Předklinické údaje neukazují žádné zvláštní riziko pro člověka na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity při opakovaných dávkách, genotoxicity a karcinogenního potenciálu. Fertilita nebyla ovlivněna u samic ani samců potkanů v dávkách až 300 mg/kg (33krát vyšších než doporučená maximální denní dávka u člověka, pokud se srovnává na základě tělesného povrchu). Nebyly zaznamenány žádné teratogenní účinky lisinoprilu u myší, potkanů a králíků u dávek, které byly 55krát, 33krát a 0,15 krát vyšší než doporučená maximální denní dávka u člověka.

Amlodipin

Předklinické údaje neukazují žádné zvláštní riziko pro člověka na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity při opakovaných dávkách, genotoxicity a karcinogenního potenciálu. Teratogenní nebo jiné embryo/fetotoxické účinky nebyly zjištěny u potkanů ani králíků, kterým bylo během březosti podáno až 10 mg/kg amlodipinu (8krát a 23krát vyšší dávky než maximální doporučená denní dávka u člověka 10 mg na základě dávky na mg/m^2). Amlodipin v této dávce prodlužoval jak dobu březosti, tak délku porodu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrytalická celulóza 101

Granulovaná mikrokrytalická celulóza 12

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
2 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 velikost 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.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní 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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

11.11.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

30.3.2011