

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Perindopril/Amlodipin Krka 4 mg/5 mg tabletit
Perindopril/Amlodipin Krka 4 mg/10 mg tabletit
Perindopril/Amlodipin Krka 8 mg/5 mg tabletit
Perindopril/Amlodipin Krka 8 mg/10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Perindopril/Amlodipin Krka 4 mg/5 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 4 mg perindopriili-tert-butyylimiamiinia (mikä vastaa 3,34 mg perindopriilia) ja 5 mg amlodipiinia (besilaattina).

Perindopril/Amlodipin Krka 4 mg/10 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 4 mg perindopriili-tert-butyylimiamiinia (mikä vastaa 3,34 mg perindopriilia) ja 10 mg amlodipiinia (besilaattina).

Perindopril/Amlodipin Krka 8 mg/5 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 8 mg perindopriili-tert-butyylimiamiinia (mikä vastaa 6,68 mg perindopriilia) ja 5 mg amlodipiinia (besilaattina).

Perindopril/Amlodipin Krka 8 mg/10 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 8 mg perindopriili-tert-butyylimiamiinia (mikä vastaa 6,68 mg perindopriilia) ja 10 mg amlodipiinia (besilaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

4 mg/5 mg: Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, hieman kaksoiskupera viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus U 1. Halkaisija: 7 mm.

4 mg/10 mg: Valkoinen tai lähes valkoinen, kapselinmuotoinen, kaksoiskupera tabletti, jonka toisella puolella on jakourre. Jakourteen toisella puolella on kaiverrus U ja toisella puolella 2. Mitat: 12,5 mm × 5,5 mm. Jakourre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä tabletin jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

8 mg/5 mg: Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on kaiverrus U 3. Halkaisija: 9 mm.

8 mg/10 mg: Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on jakourre. Jakourteen toisella puolella on kaiverrus U ja toisella puolella 4. Halkaisija: 9 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Perindopril/Amlodipin Krka on tarkoitettu korvaavaksi hoidoksi essentiaalisen hypertension ja/tai stabiilin sepelvaltimotaudin hoitoon potilaille, joiden tila on jo hallinnassa samanaikaisesti annettavilla

perindopriililla ja amlodipiinilla samoin annoksin.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on yksi tabletti vuorokaudessa.
Kiinteä annosyhdistelmä ei sovi hoidon aloitukseen.

Mikäli annostuksen muuttaminen on tarpeen, Perindopril/Amlodipin Krka -valmisteen annosta voidaan muuttaa tai voidaan harkita yksilöllistä titrausta erillisten lääkeaineiden yhdistelmällä.

Erityispopulaatioryhmät

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat ja iäkkäät potilaat (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)

Perindopriilaatin eliminaatio on heikentynyt iäkkäillä ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Siksi potilaan tavanomaiseen seurantaan liittyy säännöllinen kreatiniinin ja kaliumpitoisuuden tarkkailu.

Perindopril/Amlodipin Krka -valmistetta voidaan antaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuman arvo on ≥ 60 ml/min. Se ei sovi potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuman arvo on < 60 ml/min. Näille potilaille suositellaan annostuksen yksilöllistä titraamista valmisteen sisältämällä aineosilla erikseen.

Iäkkäät ja nuoremmat potilaat sietävät samanlaisina annoksina käytetyn amlodipiinin yhtä hyvin. Iäkkäille potilaille suositellaan tavanomaista annostusta, mutta annoksen suurentaminen on tehtävä varoen. Muutokset plasman amlodipiinipitoisuuksissa eivät korreloitu munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteeseen. Amlodipiini ei poistu elimistöstä dialyysin yhteydessä.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat: ks. kohdat 4.4 ja 5.2

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostussuosituksia ei ole varmistettu, joten annos on valittava huolellisesti ja hoito on aloitettava annosvälin pienemmillä annoksilla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Jotta maksan vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle löydetään optimaalinen aloitus- ja ylläpitoannos, potilaan annos on titrattava yksilöllisesti amlodipiinia ja perindopriilia erillisinä valmisteina käyttäen. Amlodipiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vaikea-asteista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille amlodipiinihoito on aloitettava pienimmällä annoksella, jota titrataan hitaasti.

Pediatriset potilaat

Perindopril/Amlodipin Krka -valmistetta ei saa käyttää lasten eikä nuorten hoitoon, koska perindopriilin ja amlodipiinin tehoa ja siedettävyyttä lapsille ja nuorille yhdistelmänä käytettynä ei ole osoitettu.

Antotapa

Suun kautta.
Yksi tabletti vuorokaudessa kerta-annoksena, mieluiten otettuna aamulla ennen ateriaa.

4.3 Vasta-aiheet

Perindopriiliin liittyvät

- Yliherkkyys perindopriilille tai muille ACE:n estäjille
- Aiempaan ACE:n estäjähoitoon liittynyt angioedeema
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)

- Perindopril/Amlodipin Krka -valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1)
- Samanaikainen käyttö sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa. Perindopril/Amlodipin Krka -hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin viimeisen sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteannoksen ottamisesta on kulunut vähintään 36 tuntia (ks. myös kohdat 4.4 ja 4.5).
- Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa (ks. kohta 4.5)
- Merkittävä ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma (ks. kohta 4.4).

Amlodipiiniin liittyvät

- Vaikea hypotensio
- Yliherkkyys amlodipiinille tai muille dihydropyridiineille
- Sokki, mukaan lukien kardiogeeninen sokki
- Vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esimerkiksi vaikea aorttastenoosi)
- Akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynaamisesti epävakaa sydämen vajaatoiminta

Perindopril/Amlodipin Krka -valmisteseen liittyvät

Kaikki kumpaankin erilliseen aineosaan liittyvät vasta-aiheet, jotka on esitetty edellä, ovat myös voimassa Perindopril/Amlodipin Krka -valmisteen kiinteään yhdistelmään.

- Yliherkkyys kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kaikki kumpaankin erilliseen aineosaan liittyvät varoitukset, jotka on esitetty alla, ovat myös voimassa Perindopril/Amlodipin Krka -valmisteen kiinteään yhdistelmään.

Perindopriiliin liittyvät

Erityisvaroitukset

Yliherkkyys/angioedeema:

ACE:n estäjähoitoa (mukaan lukien perindopriili) saaneilla potilailla on raportoitu harvoin kasvojen, raajojen, huulien, limakalvojen, kielen, äänihuulten ja/tai kurkunpään angioedeemaa (ks. kohta 4.8). Tämä voi ilmetä missä vaiheessa hoitoa tahansa. Näissä tapauksissa Perindopril/Amlodipin Krka -hoito pitää keskeyttää heti ja potilasta on seurattava, kunnes oireet ovat kokonaan hävinneet. Niissä tapauksissa, joissa turvotusta on esiintynyt ainoastaan kasvoissa ja huulissa, tilanne on yleensä palautunut normaaliksi ilman hoitoa. Näissäkin tapauksissa antihistamiini kuitenkin helpottaa oireita.

Angioedeema, johon liittyy kurkunpään turpoaminen, voi johtaa kuolemaan. Mikäli kieli, äänihuulet tai kurkunpää turpoavat, ensiaputoimenpiteisiin on ryhdyttävä välittömästi, sillä hengitystiet voivat tukkeutua. Ensiaputoimenpiteisiin voi kuulua adrenaliinin anto ja/tai hengitysteiden avoinna pito. Potilaan on oltava tarkassa lääketieteellisessä seurannassa, kunnes oireet ovat täydellisesti ja pysyvästi hävinneet.

Potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet angioedeemaa jostakin muusta syystä kuin ACE:n estäjähoitosta, on suurentunut riski saada angioedeema ACE:n estohoidon yhteydessä (ks. kohta 4.3).

Intestinaalista angioedeemaa on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä. Potilailla esiintyi vatsakipua (johon saattoi liittyä pahoinvointia ja oksentelua). Joissakin tapauksissa ei ilmennyt intestinaalista edeemaa edeltävää kasvojen turvotusta, ja C1-esteraasiarvot olivat normaalit. Angioedeema todettiin vatsan TT-kuvauksissa, ultraäänikuvauksissa tai leikkauksen yhteydessä. Intestinaalisen angioedeeman oireet poistuivat, kun hoito ACE:n estäjällä lopetettiin. Intestinaalisen angioedeeman pitäisi kuulua ACE:n estäjää saavien potilaiden erotusdiagnoosiin, jos heillä esiintyy mahakipua (ks. kohta 4.8).

Perindopriilin käyttö yhdistelmänä sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista suurentuneen angioedeeman riskin vuoksi (ks. kohta 4.3). Hoidon sakubitrilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua perindopriilihoidon viimeisen annoksen jälkeen. Jos hoito sakubitrilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella lopetetaan, perindopriilihoidon saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). ACE:n estäjien samanaikainen käyttö NEP:n estäjien (esim. rasekadotriili), mTOR-kinaasin estäjien (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi) ja gliptiinien (esim. linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, vildagliptiini) kanssa voi johtaa tavanomaista suurempaan angioedeeman riskiin (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengitysvajasta) (ks. kohta 4.5). Jos potilas käyttää jo ennestään jotakin ACE:n estäjää, rasekadotriilin, mTOR-kinaasin estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja gliptiinien (esim. linagliptiinin, saksagliptiinin, sitagliptiinin, vildagliptiinin) käytön aloittamisessa pitää olla varovainen.

Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin yhteydessä:

Dekstraanisulfaatin kanssa tehdyn LDL-afereesin aikana on harvoin raportoitu henkeä uhkaavia anafylaktoidisia reaktioita ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla. Nämä reaktiot on voitu välttää keskeyttämällä ACE:n estäjähoito tilapäisesti ennen jokaista afereesia.

Anafylaktoidiset reaktiot siedätyshoidon aikana:

ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla on raportoitu anafylaktoidisia reaktioita siedätyshoidon aikana (esim. pistiäisen myrky). Näillä potilailla reaktioilta vältyttiin, kun ACE:n estäjähoito keskeytettiin väliaikaisesti. Reaktiot ilmenivät uudelleen tapauksissa, joissa ACE:n estäjähoito aloitettiin vahingossa uudelleen.

Neutropenia/agranulosytoosi/trombositopenia/anemia:

ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla on raportoitu neutropeniaa/agranulosytoosia, trombositopeniaa ja anemiaa. Neutropeniaa esiintyy kuitenkin harvoin potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta eikä muita riskitekijöitä ole. Perindopriilia on käytettävä varoen potilaille, joilla on yksi tai useampi seuraavista riskitekijöistä, varsinkin jos potilaalla on ollut aiemmin munuaisten vajaatoimintaa: sidekudostautiin liittyvä verisuonisairaus, immuunivastetta heikentävä hoito tai allopurinoli- tai prokaiiniamidihoito. Joillekin näistä potilaista kehittyi vakava infektio, johon eräissä tapauksissa voimakaskaan antibioottihoito ei tehonnut. Jos perindopriilia käytetään näille potilaille, on veren valkosolujen määrää seurattava säännöllisesti ja potilaita on neuvottava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos merkkejä tulehduksesta (esim. kurkkukipu, kuume) ilmenee.

Renovaskulaarinen hypertensio

Hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on suurentunut, jos ACE:n estäjillä hoidetaan potilaita, joilla on ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti tai ainoan toimivan munuaisten valtimoahtauma (ks. kohta 4.3). Diureettilääkitys voi pahentaa tilannetta. Munuaisten vajaatoimintaa, jossa on vain lieviä muutoksia seerumin kreatiniinissa, saattaa ilmetä myös potilailla, joilla on yksipuolinen munuaisvaltimon ahtauma.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAAS) kaksoisesto

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti.

ACE:n estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Primaari aldosteronismi

Potilaat, joilla on primaari hyperaldosteronismi, eivät yleensä hyödy reniini-angiotensiinijärjestelmän kautta vaikuttavasta verenpainelääkityksestä. Tämän vuoksi tämän lääkkeen käyttöä ei suositella.

Raskaus:

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö on lopetettava heti ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Käyttöön liittyvät varotoimet

Hypotensio:

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa verenpaineen voimakkaan alenemisen. Oireinen hypotensio on harvinainen potilailla, joilla on komplisoitumaton hypertensio. Oireinen hypotensio on todennäköisempää niillä potilailla, joilla on volyymivajaus esimerkiksi diureettihoidon, suolarajoitusdieetin, dialyysin, ripulin tai oksentelun takia, tai joilla on vaikea reniiniriippuva hypertensio (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Potilailta, joilla on oireisen hypotension suurentunut riski, tulisi verenpainetta, munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta seurata tarkasti Perindopril/Amlodipin Krka -hoidon aikana.

Samankaltainen menettely saattaa olla tarpeen myös, jos potilaalla on iskeeminen sydän- tai aivoverisuonisairaus. Näillä potilailla voimakas verenpaineen lasku voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen.

Jos potilaalle kehittyy hypotensio, hänet pitää asettaa selälleen makaamaan. Tarvittaessa on annettava 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta laskimoon. Ohimenevä hypotensiivinen reaktio ei ole lääkityksen jatkamisen vasta-aihe, ja lääkkeen antoa voidaan yleensä jatkaa vaikeuksista verenpaineen kohottua volyymin lisääntymisen jälkeen.

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma / hypertrofinen kardiomyopatia:

Perindopriilia, kuten muitakin ACE:n estäjiä, on annettava varoen potilaille, joilla on mitraaliläpän ahtauma ja heikentynyt vasemman kammion ulosvirtaus, esimerkiksi aortan ahtauma tai hypertrofinen kardiomyopatia.

Munuaisten vajaatoiminta:

Munuaisten vajaatoimintatapauksissa (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min) suositellaan annostuksen yksilöllistä titraamista valmisteen sisältämällä aineosilla erikseen (ks. kohta 4.2).

Säännöllinen kreatiniinin ja kaliumpitoisuuden seuraaminen kuuluvat munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden normaaleihin hoitotoimenpiteisiin (ks. kohta 4.8).

ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla, joilla on ahtauma molemmissa munuaisvaltimoissa tai joilla on vain toinen munuaisten jäljellä ja ahtauma sen munuaisvaltimossa, on esiintynyt veren ureapitoisuuden ja seerumin kreatiniinitason nousua. Tilanne palautuu yleensä normaaliksi hoidon lopettamisen jälkeen. Tämä on erittäin todennäköistä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on lisäksi renovaskulaarinen hypertensio, on olemassa vakavan hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan vaara. Eräille korkeasta verenpaineesta kärsiville potilaille, joilla ei ole aiempaa munuaisvaltimotautia, on kehittynyt veren ureapitoisuuden ja seerumin kreatiniinitason nousua, mikä on yleensä ollut lievää ja korjautuvaa, varsinkin jos perindopriilia on annettu samanaikaisesti diureetin kanssa. Tämä on kuitenkin todennäköisempää, jos potilaalla on aiemmin ollut munuaisten vajaatoimintaa.

Maksan vajaatoiminta:

ACE:n estäjähoitoon on harvoin liittynyt oireyhtymä, joka alkaa kolestaattisena keltaisuutena ja etenee fulminantiksi maksanekroosiksi ja (toisinaan) johtaa kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanismia ei tunneta. Jos ACE:n estäjiä käyttäville potilaille kehittyy keltaisuutta tai huomattavaa maksaentsyymipitoisuuden

nousua, hoito ACE:n estäjillä on keskeytettävä ja potilasta on seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.8).

Etniset eroavaisuudet:

ACE:n estäjät aiheuttavat angioedeemaa muita useammin mustaihoisille potilaille.

Kuten muidenkin ACE:n estäjien, perindopriilin verenpainetta alentava vaikutus voi olla heikompi mustaihoisilla potilailla kuin muilla. Tämä saattaa johtua matalan reniinipitoisuuden yleisyydestä mustaihoisilla hypertensiopotilailla.

Yskä:

ACE:n estäjien käytön yhteydessä on raportoitu esiintyneen yskää. Yskä on tyypillisesti kuivaa, jatkuvaa ja häviää hoidon lopettamisen jälkeen. ACE:n estäjien aiheuttaman yskän mahdollisuus on syytä huomioida yskän erotusdiagnostiikassa.

Leikkaushoito/anestesia:

Potilaissa, joille tehdään suuri leikkaus tai jotka nukutetaan verenpainetta alentavalla anestesia-aineella, Perindopril/Amlodipin Krka voi estää reniinin kompensoivan vapautumisen aiheuttamaa angiotensiini II:n muodostumista. Hoito tulisi lopettaa yhtä päivää ennen leikkausta. Jos hypotensiota esiintyy ja sen epäillään johtuvan tästä mekanismista, voidaan tila korjata nestelisyksellä.

Hyperkalemia:

Joillekin potilaille on tullut seerumin kaliumpitoisuuden nousua ACE:n estäjähoidon aikana, mukaan lukien perindopriilihoito. ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, sillä ne estävät aldosteronin vapautumista. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä. Hyperkalemian kehittymisen riskitekijöitä ovat munuaisten vajaatoiminta, heikentynyt munuaisten toiminta, korkea ikä (> 70 vuotta), diabetes mellitus, samanaikaiset tapahtumat, kuten erityisesti nestevajaus, akuutti sydämen dekompenzaatio, metabolinen asidoosi, samanaikainen kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö, tai seerumin kaliumpitoisuuden kohoamiseen liittyvien lääkeaineiden (esim. hepariini, kotrimoksatsoli, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksatsoli) ja etenkin aldosteronin estäjien tai angiotensiinireseptorien salpaajien käyttö. Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumia sisältävien ruokasuolavalmisteiden käyttö voi johtaa huomattavaan seerumin kaliumpitoisuuden kohoamiseen, erityisesti munuaisten vajaatoimintapotilailla. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, joskus jopa kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. Kaliumia säästävien diureettien ja angiotensiinireseptorien salpaajien käytössä ACE:n estäjiä saaville potilaille pitää olla varovainen, ja kaliumin pitoisuutta seerumissa ja munuaisten toimintaa pitää seurata. Mikäli perindopriilin ja edellä mainittujen valmisteiden samanaikainen käyttö katsotaan välttämättömäksi, niiden käytössä on oltava varovainen ja seerumin kaliumpitoisuutta pitää seurata tihein väliajoin (ks. kohta 4.5).

Diabetespotilaat:

Suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä tai insuliinia saavien diabetespotilaiden verensokeritasoa tulee seurata tarkoin ensimmäisen hoitokuukauden aikana ACE:n estäjähoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Amlodipiiniin liittyvät:

Käyttöön liittyvät varotoimet

Amlodipiinin tehoa ja turvallisuutta hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole tutkittu.

Käyttö potilaille, joilla on sydämen vajaatoiminta:

Sydämen vajaatoimintapotilaita on hoidettava varoen.

Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka III ja IV) sairastavilla potilailla tehdyssä pitkäkestoisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa keuhkoedeeman ilmaantuvuuden raportoitiin olleen suurempi amlodipiinihoitoa saaneessa ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (ks. kohta 5.1). Kongestiivista sydämen

vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kalsiumkanavan salpaajilla, amlodipiini mukaan lukien, toteutettavassa hoidossa on oltava varovainen, koska nämä lääkkeet saattavat suurentaa myöhemmin ilmaantuvien sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä ja kuolleisuutta.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat:

Amlodipiinin puoliintumisaika on pidentynyt ja AUC-arvot ovat suurentuneet maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elimistössä, joten annossuosituksia ei ole varmistettu. Amlodipiinihoito on siksi aloitettava annosvälin pienimmillä annoksilla, ja sekä hoitoa aloitettaessa että annosta suurennettaessa on oltava varovainen. Vaikea-asteista maksan vajaatoimintaa sairastavan potilaan annoksen titraaminen hitaasti ja tarkka seuranta saattavat olla tarpeen.

Käyttö iäkkäille potilaille:

Iäkkäiden potilaiden annosta on suurennettava varoen (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Käyttö munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä:

Amlodipiinia voi käyttää tälle potilasryhmälle tavanomaisina annoksina. Plasman amlodipiinipitoisuuksien muutokset eivät korreloi munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Amlodipiini ei poistu elimistöstä dialyysin yhteydessä.

Perindopril/Amlodipin Krka -valmisteeseen liittyvät:

Kaikki kumpaankin erilliseen aineosaan liittyvät varoitukset, jotka on esitetty edellä, ovat myös voimassa Perindopril/Amlodipin Krka -valmisteen kiinteään yhdistelmään.

Yhteisvaikutukset

Perindopril/Amlodipin Krka -valmisteen käyttöä samanaikaisesti litiumin, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumlisien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Perindopriiliin liittyvät

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska se lisää angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.3 ja 4.4). Hoidon sakubitrilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua perindopriilihoidon viimeisen annoksen jälkeen. Perindopriilihoidon saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR-kinaasin estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja gliptiinien (esim. linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, vildagliptiini) kanssa voi aiheuttaa lisääntyneen angioedeeman riskin (ks. kohta 4.4).

Hyperkalemiaa aiheuttavat lääkkeet

Kaliumpitoisuus seerumissa pysyy tavallisesti normaaliarvoissa, mutta joillakin potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa Perindopril/Amlodipin Krka -hoidon aikana. Eräät lääkeaineet tai terapeuttiset luokat voivat lisätä hyperkalemian ilmaantumista: aliskireeni, kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit (esim.

spironolaktoni, triamtereeni tai amiloridi), ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAID:it), hepariinit, immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriimi ja kotrimoksatsoli (trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmä), sillä trimetopriimin tiedetään vaikuttavan amiloridin tavoin kaliumia säästävänä diureettina. Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää hyperkalemian vaaraa. Näin ollen Perindopril/Amlodipin Krka -valmisteen käyttöä yhdistelmänä edellä mainittujen lääkkeiden kanssa ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista, näiden käytössä pitää olla varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta pitää seurata tihein väliajoin.

Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)

Aliskireeni

Potilailla, joilla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta, on hyperkalemian, munuaistoiminnan heikkenemisen sekä kardiovaskulaarisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden riski lisääntynyt.

Kehonulkoiset hoidot

Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa, kuten dialyysi tai hemofiltratio tiettyjen high-flux -kalvojen kanssa (esim. polyakrylonitriilikalvot) ja LDL-afereesi dekstraanisulfaatin kanssa, koska vaikeiden anafylaktisten reaktioiden riski on lisääntynyt (ks. kohta 4.3). Jos tällaisia hoitoja tarvitaan, on harkittava toisentyppisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeryhmään kuuluvaa verenpaineläkettä.

Seuraavien samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4)

Aliskireeni

Muilla kuin potilailla, joilla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta, on hyperkalemian, munuaistoiminnan heikkenemisen sekä kardiovaskulaarisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden riski lisääntynyt.

Samanaikainen ACE:n estäjän ja angiotensiinireseptorin salpaajan käyttö

Kirjallisuusraporttien mukaan potilailla, joilla on todettu ateroskleroottinen sairaus, sydämen vajaatoiminta tai diabetes, johon liittyy pääte-elinten vaurioita, ACE:n estäjän ja angiotensiinireseptorin salpaajan samanaikaiseen käyttöön liittyy suurempi liian matalan verenpaineen, pyörtymisen, hyperkalemian ja munuaistoiminnan heikkenemisen (akuutti munuaisten toimintahäiriö mukaan lukien) riski yhden reniiniangiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkkeen käyttöön verrattuna. Kaksoisalpaus (esimerkiksi yhdistämällä ACE:n estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaaja) on rajattava yksilöllisesti määritettyihin tapauksiin, ja munuaistoimintaa, kaliumpitoisuuksia ja verenpainetta on seurattava tarkkaan.

Estramustiini

Lisääntyneiden haittavaikutusten, kuten angioneuroottisen edeeman, riski.

Kaliumia säästävät diureetit (esim. triamtereeni, amiloridi), kalium (kaliumsuolat)

Hyperkalemia (mahdollisesti kuolemaan johtava), erityisesti munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (additiiviset hyperkaleemiset vaikutukset).

Näiden käyttöä samanaikaisesti perindopriilin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos näitä kuitenkin käytetään samanaikaisesti, tulee varovaisuutta noudattaa ja seerumin kaliumpitoisuutta seurata säännöllisesti. Spironolaktonin käyttö sydämen vajaatoiminnassa, ks. alla.

Litium

ACE:n estäjien samanaikaisen käytön seurauksena on raportoitu ilmenneen korjautuvaa seerumin litiumtason nousua ja litiummyrkytystä (vakava neurotoksisuus). Perindopriilin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella. Mikäli yhdistelmä katsotaan välttämättömäksi, seerumin litiumtason huolellista seurainta suositellaan (ks. kohta 4.4).

Eriyistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö

Diabeteslääkkeet (insuliinit, suun kautta otettavat diabeteslääkkeet)

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että ACE:n estäjän ja diabeteslääkkeiden (insuliinin, suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden) samanaikainen käyttö voi lisätä verensokeria alentavaa vaikutusta, johon liittyy hypoglykemian riski. Tämä ilmiö vaikuttaa olevan todennäköisempi yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen aikana sekä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Kaliumia säästämättömät diureetit

Diureettilääkitystä saavien potilaiden verenpaine voi laskea liikaa ACE:n estäjähoidon aloituksen jälkeen, erityisesti jos potilaalla on neste- ja/tai suolavajaus. Matalan verenpaineen todennäköisyyttä voidaan vähentää keskeyttämällä diureettilääkitys ja lisäämällä nesteen tai suolan saantia ennen perindopriilihoidon aloittamista pienillä ja hitaasti suurenevilla annoksilla.

Arteriaalisessa hypertensiossa, jossa aiempi diureettihoito on saattanut aiheuttaa neste- ja/tai suolavajasta, diureettihoito on lopetettava ennen ACE:n estäjän aloitusta, minkä jälkeen kaliumia säästämättömän diureetin käyttö voidaan aloittaa uudelleen. Vaihtoehtoisesti ACE:n estäjähoito on aloitettava pienillä ja hitaasti suurenevilla annoksilla.

Kongestiivisessa sydämen vajaatoiminnassa, jota hoidetaan diureeteilla, ACE:n estäjä on aloitettava erittäin pienellä annoksella, mahdollisesti kaliumia säästämättömän diureetin annostuksen pienentämisen jälkeen.

Munuaistoimintaa (kreatiniinitasoja) on aina seurattava ACE:n estäjähoidon ensimmäisten viikkojen aikana.

Kaliumia säästävät diureetit (eplerenoni, spironolaktoni)

Kun eplerenonin tai spironolaktonin vuorokausiannos on 12,5–50 mg ja samanaikaisesti käytetään pieniannoksista ACE:n estäjää:

NYHA II–IV -luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden ejektiofraktio on < 40 %, ja jotka ovat aiemmin saaneet ACE:n estäjiä ja loop-diureetteja, on mahdollisesti kuolemaan johtavan hyperkalemian riski lisääntynyt, erityisesti poikettaessa näiden lääkkeiden yhteiskäyttöä koskevista suosituksista.

Ennen yhdistelmähoidon aloittamista on varmistettava, ettei potilaalla ole hyperkalemiaa tai munuaisten vajaatoimintaa.

Veren kalium- ja kreatiniinipitoisuutta on seurattava tarkkaan hoidon alkuvaiheissa. Hoidon ensimmäisen kuukauden aikana suositellaan seurantaa viikoittain ja sen jälkeen kuukausittain.

Steroideihin kuulumattomat tulehduskipulääkkeet (NSAID), mukaan lukien asetyylisalisyylihappo annoksella ≥ 3 g/päivä

Kun ACE:n estäjiä annetaan samanaikaisesti steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (esim. asetyylisalisyylihapon tulehdusta estävien annosten, COX-2-estäjien ja ei-selektiivisten tulehduskipulääkkeiden) kanssa, verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä. ACE:n estäjien samanaikainen käyttö steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa saattaa johtaa munuaisten toiminnan heikkenemisen riskin suurenemiseen, myös mahdolliseen äkilliseen munuaisten vajaatoimintaan ja seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen, etenkin potilailla, joiden munuaisten toiminta on jo ennestään heikentynyt. Tällaista yhdistelmää on käytettävä varoen etenkin iäkkäiden potilaiden hoidossa. Potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaisten toiminnan seuranta on harkittava samanaikaisen hoidon aloittamisen yhteydessä sekä ajoittain sen jälkeen.

Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö

Sympatomimeetit

Sympatomimeetit voivat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Kulta

Nitritoidisia reaktioita (oireita ovat kasvojen punoitus, pahoinvointi, oksentelu ja matala verenpaine) on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, jotka saavat hoitoa kultainjektioilla (natriumaurotiomalaatti) ja samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa, mukaan lukien perindopriilia.

Amlodipiiniin liittyvät

Seuraavien samanaikaista käyttöä ei suositella:

Dantroleeni (infuusio): Eläimillä havaittiin verapamiilin ja laskimoon annetun dantroleenin annon jälkeen kuolemaan johtanutta kammiovärinää ja sydän- ja verisuoniperäistä kollapsia, joihin liittyi hyperkalemiaa. Hyperkalemiariskin vuoksi suositellaan, että kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista käyttöä vältetään, jos potilaalla on alttius pahanlaatuisen hypertermian ilmaantumisen sekä pahanlaatuisen hypertermian hoidon yhteydessä.

Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:

CYP3A4:n induktorit: Tunnettujen CYP3A4:n induktoreiden samanaikaisen käytön yhteydessä amlodipiinin pitoisuus plasmassa saattaa vaihdella. Verenpainetta pitää siksi seurata ja annoksen säätämistä harkita etenkin voimakkaiden CYP3A4:n induktoreiden (esim. rifampisiini, mäkikuisma) samanaikaisen käytön aikana ja sen jälkeen.

CYP3A4:n estäjät: Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteaasin estäjät, atsolisienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa saattaa suurentaa huomattavasti altistusta amlodipiinille. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliniset vaikutukset saattavat olla iäkkäillä selkeämmät. Kliininen seuranta ja annoksen säätäminen saattavat siksi olla tarpeen.

Hypotension riski saattaa kasvaa, jos potilas saa klaritromysiiniä yhdessä amlodipiinin kanssa. Potilaiden tarkkaa seuranta suositellaan, kun amlodipiinia annetaan yhdessä klaritromysiinin kanssa.

Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:

Amlodipiinin verenpainetta alentavat vaikutukset voimistavat muiden antihypertensiivisesti vaikuttavien lääkevalmisteiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Takrolimuusi: Takrolimuusia ja amlodipiinia samanaikaisesti käyttävillä on suurentuneiden veren takrolimuusipitoisuuksien riski. Jotta takrolimuusin toksisuus voidaan välttää, amlodipiinin antaminen takrolimuusihoidon saavalle potilaalle edellyttää veren takrolimuusipitoisuuden seuraamista ja takrolimuusiannoksen säätämistä tarvittaessa.

mTOR:in (nisäkkään rapamysiinin kohde -proteiini) estäjät: mTOR:n estäjät kuten sirolimuusi, temsirolimuusi ja everolimuusi ovat CYP3A:n substraatteja. Amlodipiini on heikko CYP3A:n estäjä. Samanaikaisesti käytettäessä amlodipiini saattaa lisätä mTOR:n estäjien altistusta.

Siklosporiini: Siklosporiinilla ja amlodipiinilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia terveillä vapaaehtoisilla eikä muilla tutkittavilla. Poikkeuksena tähän ovat munuaisensiirtopotilaat, joilla siklosporiinin pienimpien pitoisuuksien havaittiin suurentuneen vaihtelevasti (keskimäärin 0–40 %). Amlodipiinia käyttävien munuaisensiirtopotilaiden siklosporiinipitoisuuden seuraamista pitää harkita, ja siklosporiiniannosta pitää pienentää tarpeen mukaan.

Simvastatiini: Kun 10 mg:n amlodipiiniannoksia ja 80 mg:n simvastatiiniannoksia annettiin useita kertoja samanaikaisesti, simvastatiiniaktiivisuus suureni 77 % verrattuna simvastatiinin käyttöön yksinään. Amlodipiinia käyttävien potilaiden simvastatiiniannos pitää rajoittaa 20 mg:aan vuorokaudessa.

Muut yhdistelmät:

Amlodipiini ei kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin eikä varfariinin farmakokineettisiin ominaisuuksiin.

Amlodipiinin ottamista samanaikaisesti greippihedelmän syömisen tai greippimehun juomisen kanssa ei suositella, koska biologinen hyötyosuus saattaa joillakin potilailla suurentua ja siten voimistaa verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Perindopril/Amlodipin Krka -valmisteseen liittyvät:

Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:

Baklofeeni: Verenpainetta alentava vaikutus voimistuu. Seuraa verenpainetta ja säädä tarpeen vaatiessa verenpainetta alentavan lääkkeen annostusta.

Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:

- Verenpainetta alentavat lääkkeet (kuten beetasalpaajat) ja vasodilataattorit: Yhteiskäyttö näiden lääkeaineiden kanssa saattaa lisätä perindopriilin ja amlodipiinin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Yhteiskäyttö nitroglyseriinin ja muiden nitraattien tai vasodilataattorien kanssa voi alentaa edelleen verenpainetta, ja niiden käyttöä tulisi harkita varoen.
- Kortikosteroidit, tetrakosaktidi: verenpainetta alentavan vaikutuksen väheneminen (kortikosteroidit aiheuttavat suolan ja veden kertymistä elimistöön).
- Alfasalpaajat (pratsosiini, alfutsosiini, doksatsosiini, tamsulosiini, teratsosiini): verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistuminen ja ortostaattisen hypotension lisääntynyt riski.
- Amifostiini: saattaa voimistaa amlodipiinin verenpainetta alentavaa vaikutusta.
- Trisykliset masennuslääkkeet/antipsykoottiset lääkkeet/anestesia-aineet: verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistuminen ja ortostaattisen hypotension riskin suureneminen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ottaen huomioon yhdistelmävalmisteen erillisten ainesosien vaikutukset raskauteen ja rintaruokintaan:

Perindopril/Amlodipin Krka -valmistetta ei suositella käytettäväksi ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Perindopril/Amlodipin Krka -valmisteen käyttö on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Perindopril/Amlodipin Krka -valmistetta ei suositella käytettäväksi rintaruokinnan aikana. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Perindopril/Amlodipin Krka -hoito ottaen huomioon hoidon tärkeys äidille.

Raskaus

Perindopriiliin liittyvät

| |
|--|
| ACE:n estäjien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). ACE:n estäjien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). |
|--|

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n estäjä käyttävä nainen aikoo

tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjälle toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3.)

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Amlodipiiniin liittyvät

Amlodipiinin turvallisuutta ihmisen raskauden aikana ei ole varmistettu.

Eläinkokeissa havaittiin suurten annosten yhteydessä reproduktiotoksisuutta (ks. kohta 5.3). Käyttöä raskauden aikana suositellaan vain, jos turvallisempaa vaihtoehtoa ei ole ja jos taudista itsestään aiheutuu äidille ja sikiölle suurempi riski.

Imetys

Perindopriiliin liittyvät

Koska ei ole olemassa tietoa perindopriilin käytöstä rintaruokinnan aikana, Perindopril/Amlodipin Krka -valmisteen käyttöä ei suositella ja rintaruokinnan aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

Amlodipiiniin liittyvät

Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saama osuus äidin annoksesta on 3–7 % (arvioitu kvarttiliväli), enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväiseen ei tunneta. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko amlodipiinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja amlodipiinihoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Perindopriiliin liittyvät

Lisääntymiskykyyn tai hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt.

Amlodipiiniin liittyvät

Ohimeneviä biokemiallisia muutoksia siittiöiden päässä on raportoitu muutamalla kalsiuminestäjää käyttäneellä potilaalla. Kliiniset tiedot amlodipiinin mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia Perindopril/Amlodipin Krka -valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Amlodipiinilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos potilaalla esiintyy heitehuimausta, päänsärkyä, uupumusta, väsymystä tai pahoinvointia, reaktiokyky saattaa olla heikentynyt. Varovaisuutta suositellaan etenkin hoidon alussa.

4.8 Haittavaikutukset

a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia perindopriilia ja amlodipiinia erikseen käytettäessä ovat: edeema, uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky (etenkin hoidon alussa), dysgeusia, parestesia, näköhäiriöt (kahtena näkeminen mukaan lukien), tinnitus, kiertoahuimaus (vertigo), sydämentykytykset, punoitus, hypotensio (ja hypotensioon liittyvät vaikutukset), hengenahdistus, yskä, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, dyspepsia, suolen toiminnan muutos, ripuli, ummetus, kutina, ihottuma, eksanteema, nivelten turpoaminen (nilkkojen turpoaminen), lihasspasmit, uupumus, astenia.

b. Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista:

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu pelkän perindopriili- tai amlodipiinihoidon aikana. Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-luokituksen ja elinluokan mukaan seuraavissa yleisyysluokissa:

- Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)
- Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
- Harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
- Hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$)
- Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

| MedDRAElinluokka | Haittavaikutukset | Yleisyys | |
|---------------------------------|---|-----------------|------------------|
| | | Amlodipiini | Perindopriili |
| Infektiot | Riniitti | Melko harvainen | Hyvin harvainen |
| Veri ja imukudos | Eosinofilia | - | Melko harvainen* |
| | Leukopenia/neutropenia (ks. kohta 4.4) | Hyvin harvainen | Hyvin harvainen |
| | Agranulosytoosi tai pansytopenia (ks. kohta 4.4) | - | Hyvin harvainen |
| | Trombosytopenia (ks. kohta 4.4) | Hyvin harvainen | Hyvin harvainen |
| | Hemolyyttinen anemia potilailla, joilla on synnynnäinen G-6PDH-puutos (ks. kohta 4.4) | - | Hyvin harvainen |
| Immuunijärjestelmä | Yliherkkyys | Hyvin harvainen | Melko harvainen |
| Umpieritys | Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH) | - | Harvainen |
| Aineenvaihdunta ja ravitseminen | Hypoglykemia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5) | - | Melko harvainen* |
| | Hyperkalemia, joka korjaantuu hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4) | - | Melko harvainen* |
| | Hyponatremia | - | Melko harvainen* |
| | Hyperglykemia | Hyvin harvainen | - |
| Psykkiset häiriöt | Unettomuus | Melko harvainen | - |
| | Mielialan muutokset (ahdistuneisuus mukaan lukien) | Melko harvainen | Melko harvainen |
| | Masennus | Melko harvainen | Melko harvainen |

| | | | |
|--|--|-------------------|--------------------|
| | Unihäiriöt | - | Melko harvinainen |
| Hermosto | Uneliaisuus (etenkin hoidon alussa) | Yleinen | - |
| | Heitehuimaus (etenkin hoidon alussa) | Yleinen | Yleinen |
| | Päänsärky (etenkin hoidon alussa) | Yleinen | Yleinen |
| | Dysgeusia | Melko harvinainen | Yleinen |
| | Vapina | Melko harvinainen | - |
| | Hypoestesia | Melko harvinainen | - |
| | Parestesia | Melko harvinainen | Yleinen |
| | Pyörtyminen | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Sekavuustila | Harvinainen | Hyvin harvinainen |
| | Hypertonia | Hyvin harvinainen | - |
| | Perifeerinen neuropatia | Hyvin harvinainen | - |
| | Aivoverisuonitapahtuma, mahdollisesti liiallisen hypotension seurauksena potilailla, joilla riski on suurentunut (ks. kohta 4.4) | - | Hyvin harvinainen |
| | Extrapyramidaalihäiriö | Tuntematon | - |
| Silmät | Näköhäiriöt | Yleinen | Yleinen |
| | Kahtena näkeminen | Yleinen | - |
| Kuulo ja tasapainoelin | Tinnitus | Melko harvinainen | Yleinen |
| | Kiertohuimaus (vertigo) | - | Yleinen |
| Sydän | Sydämentykytykset | Yleinen | Melko harvinainen* |
| | Takykardia | - | Melko harvinainen* |
| | Angina pectoris (ks. kohta 4.4) | - | Hyvin harvinainen |
| | Sydäninfarkti, mahdollisesti liiallisen hypotension seurauksena potilailla, joilla riski on suurentunut (ks. kohta 4.4) | Hyvin harvinainen | Hyvin harvinainen |
| | Rytmihäiriö (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä) | Melko harvinainen | Hyvin harvinainen |
| | | | |
| Verisuonisto | Punastelu | Yleinen | Harvinainen |
| | Hypotensio (ja hypotensioon liittyvät vaikutukset) | Melko harvinainen | Yleinen |
| | Vaskuliitti | Hyvin harvinainen | Melko harvinainen* |
| | Raynaud'n oireyhtymä | - | Tuntematon |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Hengenahdistus | Yleinen | Yleinen |
| | Yskä | Melko harvinainen | Yleinen |
| | Bronkospasmi | - | Melko harvinainen |
| | Eosinofiilinen pneumonia | - | Hyvin harvinainen |
| Ruoansulatuselimistö | Ienhyperplasia | Hyvin harvinainen | - |
| | Vatsakipu | Yleinen | Yleinen |
| | Pahoinvointi | Yleinen | Yleinen |
| | Oksentelu | Melko harvinainen | Yleinen |

| | | | |
|-------------------------------|--|-------------------|--------------------|
| | Dyspepsia | Yleinen | Yleinen |
| | Suolen toiminnan muutos | Yleinen | - |
| | Suun kuivuminen | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Ripuli | Yleinen | Yleinen |
| | Ummetus | Yleinen | Yleinen |
| | Haimatulehdus | Hyvin harvinainen | Hyvin harvinainen |
| | Gastriitti | Hyvin harvinainen | - |
| Maksa ja sappi | Hepatiitti, keltaisuus | Hyvin harvinainen | - |
| | Hepatiitti, joko sytolyttinen tai kolestaattinen (ks. kohta 4.4) | - | Hyvin harvinainen |
| | Suurentuneet maksaentsyymi-arvot (sopii lähinnä kolestaasiin) | Hyvin harvinainen | - |
| Iho ja ihonalainen kudos | Quincken edeema | Hyvin harvinainen | - |
| | Kasvojen, raajojen, huulten, limakalvojen, kielen, äänielinten ja/tai kurkunpään angioedeema (ks. kohta 4.4) | Hyvin harvinainen | Melko harvinainen |
| | Erythema multiforme | Hyvin harvinainen | Hyvin harvinainen |
| | Hiustenlähtö | Melko harvinainen | - |
| | Purppura | Melko harvinainen | - |
| | Ihonvärin muutos | Melko harvinainen | - |
| | Hyperhidroosi | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Kutina | Melko harvinainen | Yleinen |
| | Ihottuma, eksanteema | Melko harvinainen | Yleinen |
| | Urtikaria (ks. kohta 4.4) | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Valoyliherkkyysoireyhtymä | Hyvin harvinainen | Melko harvinainen* |
| | Pemfigoidi | - | Melko harvinainen* |
| | Psoriaasin paheneminen | - | Harvinainen |
| | Stevens-Johnsonin oireyhtymä | Hyvin harvinainen | - |
| | Eksfoliativinen dermatiitti | Hyvin harvinainen | - |
| | Toksinen epidermaalinen nekrolyysi | Tuntematon | - |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Nivelten turpoaminen (nilkkojen turpoaminen) | Yleinen | - |
| | Artralgia | Melko harvinainen | Melko harvinainen* |
| | Myalgia | Melko harvinainen | Melko harvinainen* |
| | Lihaskouristukset | Yleinen | Yleinen |
| | Selkäkipu | Melko harvinainen | - |
| Munuaiset ja virtsatie | Virtsamishäiriöt, nokturia, pollakisuria | Melko harvinainen | - |
| | Munuaisten vajaatoiminta | - | Melko harvinainen |
| | Akuutti munuaisten toimintahäiriö | - | Harvinainen |

| | | | |
|---|--|-------------------|--------------------|
| | Anuria/oliguria | - | Harvinainen* |
| Sukupuolielimet ja rinnat | Erektiohäiriö | Melko harvinainen | Melko harvinainen |
| | Gynekomastia | Melko harvinainen | - |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Edeema | Hyvin yleinen | - |
| | Raajojen edeema | - | Melko harvinainen* |
| | Uupumus | Yleinen | - |
| | Rintakipu | Melko harvinainen | Melko harvinainen* |
| | Astenia | Yleinen | Yleinen |
| | Kipu | Melko harvinainen | - |
| | Huonovointisuus | Melko harvinainen | Melko harvinainen* |
| | Kuume | - | Melko harvinainen* |
| Tutkimukset | Painon nousu, painon lasku | Melko harvinainen | - |
| | Suurentunut veren ureapitoisuus | - | Melko harvinainen* |
| | Suurentunut veren kreatiinipitoisuus | - | Melko harvinainen* |
| | Suurentunut veren bilirubiinipitoisuus | - | Harvinainen |
| | Suurentunut maksaentsyymipitoisuus | - | Harvinainen |
| | Pienentynyt hemoglobiinipitoisuus ja pienentynyt hematokriitti | - | Hyvin harvinainen |
| Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot | Kaatumiset | | Melko harvinainen* |

* Yleisyys on laskettu kliinisissä tutkimuksissa havaittujen spontaanisti raportoitujen haittavaikutusten perusteella

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Perindopril/Amlodipin Krka -valmisteen yliannostuksesta ihmiselle ei ole tietoa.

Amlodipiinin osalta kokemus tahallisuudesta on niukkaa.

Oireet: Käytettävissä olevat tiedot viittaavat siihen, että huomattava yliannos saattaa aiheuttaa liian voimakasta perifeeristen verisuonten laajenemista ja mahdollisesti refleksitakykardiaa. Huomattavaa ja mahdollisesti pitkittynyttä systeemistä hypotensiota sokin kehittymiseen saakka, kuolemaan johtanut sokki

mukaan lukien, on raportoitu.

Amlodipiinin yliannostuksen seurauksena on harvoin raportoitu ei-sydänperäistä keuhkoedeemaa, joka voi ilmetä viiveellä (24–48 tunnin kuluessa lääkevalmisteen ottamisesta) ja joka saattaa vaatia hengityksen tukihoidoa. Aikaiset elvytystoimet (mukaan lukien nesteylikuormitus) perfuusion ja sydämen minuuttitilavuuden ylläpitämiseksi saattavat olla käynnistäviä tekijöitä.

Hoito: Amlodipiinin yliannostuksesta aiheutuva kliinisesti merkittävä hypotensio vaatii aktiivisia verenkiertoelimistöä tukevia toimenpiteitä, kuten sydämen ja hengityselimistön toiminnan tiheä seuranta, raajojen nostaminen koholle ja verenkierron nestetilavuuden ja virtsanerityksen seuranta.

Vasokonstriktori voi auttaa palauttamaan verisuoniston tonuksen ja verenpaineen, edellyttäen että sen käytölle ei ole estettä. Laskimosisäinen kalsiumglukonaatti saattaa olla hyödyllinen kalsiumkanavasalpauksen vaikutusten kumoamisessa.

Mahahuuhtelu saattaa joissakin tapauksissa olla hyödyllinen. Terveille vapaaehtoisille koehenkilöille viimeistään kahden tunnin kuluessa 10 mg:n amlodipiiniannoksesta annetun aktiivihillen osoitettiin hidastavan amlodipiinin imeytymistä.

Koska amlodipiini sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, dialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä.

Perindopriilin osalta on käytettävissä niukasti tietoja yliannostuksesta ihmiselle. ACE:n estäjien yliannostuksen oireita saattavat olla hypotensio, verenkiertosokki, elektrolyyttitasapainon häiriintyminen, munuaisten toimintahäiriö, hyperventilaatio, takykardia, sydämentykytykset, bradykardia, heitehuimaus, ahdistuneisuus ja yskä.

Suositeltu yliannoksen hoito on tavallisen natriumkloridiliuoksen infuusio laskimoon. Jos potilaalla ilmenee hypotensiota, hänet on asetettava makuulle pääpuoli muuta kehoa alemmaksi madallettuna. Mikäli saatavissa, hoitoa angiotensiini II:n infuusiolla ja/tai laskimosisäisillä katekoliamiineilla voidaan myös harkita. Perindopriili voidaan poistaa systeemisestä verenkierrosta hemodialyysin avulla (ks. kohta 4.4). Hoito sydämentahdistimella on aiheellista bradykardiassa, joka ei reagoi muuhun hoitoon. Elintoimintoja, seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinipitoisuuksia tulisi seurata jatkuvasti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Reniini-angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat aineet, ACE:n estäjät ja kalsiumkanavan salpaajat, ATC-koodi: C09BB04.

Perindopriili

Vaikutusmekanismi

Perindopriili estää angiotensiiniä konvertoivaa entsyymiä (ACE), joka muuttaa angiotensiini I:tä angiotensiini II:ksi. Konvertaasientsyymi eli kinaasi on eksopeptidaasi, joka mahdollistaa angiotensiini I:n muuntumisen verisuonia supistavaksi angiotensiini II:ksi sekä verisuonia laajentavan bradykiniinin hajoamisen inaktiiviseksi heptapeptidiksi. ACE:n eston vaikutuksesta plasman angiotensiini II -pitoisuus laskee, mistä seuraa plasman lisääntynyt reniiniaktiivisuus (negatiivinen vaikutus reniinin vapautumiseen estyy) ja aldosteronin erityksen väheneminen. Koska ACE inaktivoi bradykiniiniä, ACE:n esto johtaa myös verenkierrossa olevan ja paikallisen kallikreini-kiniinijärjestelmän aktiivisuuden lisääntymiseen (ja siten myös prostaglandiinijärjestelmän aktivoitumiseen). On mahdollista, että ACE:n estäjien verenpainetta alentava vaikutus perustuu osaksi tähän mekanismiin, ja siitä johtuvat osittain myös ACE:n estäjien tietyt haittavaikutukset (esim. yskä).

Perindopriilin vaikutukset perustuvat sen aktiiviseen metaboliittiin, perindopriilaattiin. Muilla metaboliiteilla

ei ole ACE:n estovaikutusta *in vitro*.

Kliininen teho ja turvallisuus

Hypertensio:

Perindopriili on tehokas kaikenasteisen hypertension hoitoon: lievän, kohtalaisen ja vaikean hypertension hoitoon. Sekä systolinen että diastolinen verenpaineen aleneminen on havaittavissa sekä makuuasennossa että seisoma-asennossa.

Perindopriili vähentää ääreisverenkierron vastusta ja alentaa näin verenpainetta. Perifeerinen veren virtaus lisääntyy vaikuttamatta sydämen syketaajuuteen.

Munuaisten verenkierto tavallisesti lisääntyy, kun taas glomerulusfiltraatio (GFR) pysyy yleensä muuttumattomana.

Verenpainetta alentava vaikutus on voimakkaimmillaan 4–6 tuntia yksittäisen annoksen jälkeen ja kestää vähintään 24 tuntia. Jäännösvaikutus ennen seuraavaa vuorokausiannosta on noin 87–100 % maksimivaikutuksesta.

Verenpaine alenee nopeasti. Hoitoon reagoiville potilaille normaali verenpaine saadaan kuukaudessa hoidon aloittamisesta eikä lääkkeen teho heikkene jatkuvassa käytössä.

Lääkehoidon keskeyttäminen ei johda kimmovaste- eli rebound-ilmioon.

Perindopriili vähentää sydämen vasemman kammion liikakasvua.

Perindopriililla on todettu verisuonia laajentava vaikutus ihmiseen. Se lisää isojen valtimoiden elastisuutta ja alentaa media:lumen -suhdetta pienissä valtimoissa.

Potilaat, joilla on stabiili sepelvaltimotauti:

EUROPA-tutkimus oli neljän vuoden mittainen, kansainvälinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu, kliininen monikeskustutkimus.

Kaksitoistatuhatta kaksisataakahdeksantoista (12 218) iältään yli 18-vuotiasta potilasta satunnaistettiin siten, että he saivat joko 8 mg perindopriilin tertiäristä butyyliamiinia (vastaten 10 mg perindopriiliarginiinia) (n = 6 110) tai lumelääkettä (n = 6 108). Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli sepelvaltimotauti, mutta ei sydämen vajaatoiminnan kliinisiä merkkejä. Potilaista kaikkiaan 90 %:lla oli aiemmin ollut sydäninfarkti ja/tai heille oli tehty sepelvaltimon revaskularisaatio. Suurin osa potilaista sai tutkimuslääkkeen lisäksi tavanomaista hoitoa, kuten verihiutaleiden paakkuuntumista estävää lääkitystä, lipidejä alentavia lääkeaineita ja beetasalpaajia.

Tehoa osoittava pääkriteeri oli seuraavien tekijöiden yhteenlaskettu esiintyvyys: kuolleisuus sydän- ja verisuonitauteihin, ei-fataali sydäninfarkti ja/tai sydämenpysähdys, jonka jälkeen potilas oli elvytetty. Hoito perindopriilin tertiärisellä butyyliamiinilla annoksella 8 mg (vastaa 10 mg:aa perindopriiliarginiinia) kerran vuorokaudessa sai aikaan primaarivasteen absoluuttisen pienenemisen 1,9 %:lla (suhteellisen riskin pieneneminen 20 %, 95 %:n luottamusväli [9,4; 28,6] – p < 0,001).

Potilailla, joilla oli aiemmin ollut sydäninfarkti ja/tai revaskularisaatiota, ensisijaisen päätetapahtuman absoluuttinen riski pieneni 2,2 %:lla, joka vastaa suhteellisen riskin pienenemistä 22,4 %:lla (95 %:n luottamusväli [12,0; 31,6] – p < 0,001) verrattuna lumelääkeryhmään.

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAAS) kaksoissalpausta koskevien kliinisten tutkimusten tiedot:

ONTARGET- tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D-tutkimuksessa

potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin ja/tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä, ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

Amlodipiini

Vaikutusmekanismi

Amlodipiini on dihydropyridiiniiniryhmän kalsiumionin sisäänvirtauksen estäjä (hidas kanavan estäjä tai kalsiumionin antagonist). Se estää kalsiumionin transmembraanista sisäänvirtausta sydänlihakseen ja verisuonten sileään lihakseen.

Amlodipiini alentaa verenpainetta relaksoimalla suoraan verisuonten sileää lihaksistoa. Mekanismia, jolla amlodipiini helpottaa angina pectoris -oireita, ei ole täysin selvitetty, mutta amlodipiini vähentää iskeemistä kokonaiskuormitusta seuraavalla kahdella tavalla:

- Amlodipiini laajentaa perifeerisiä arterioleja vähentäen ääreisverenkierron kokonaisvastusta (afterload), jota vastaan sydän työskentelee. Koska sydämen syketiheys pysyy muuttumattomana, sydämen kuormituksen väheneminen pienentää sydänlihaksen energiakulutusta ja hapentarvetta.

- Amlodipiinin vaikutusmekanismiin kuuluu todennäköisesti myös sepelvaltimon pääsuonien ja arterioliin laajennus sekä normaalilla että iskeemisellä alueella. Dilataatio parantaa sydänlihaksen hapensaantia, jos potilaalla on sepelvaltimon spasmi (Prinzmetal tai variantti angina).

Verenpainepotilaille saadaan antamalla amlodipiinia kerran päivässä kliinisesti merkitsevä, 24 tuntia kestävä verenpaineen lasku sekä makuulla että pystyasennossa mitattaessa. Koska vaikutus ilmenee hitaasti, akuuttia hypotensiota ei ilmene.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kerran päivässä otettu amlodipiini pidentää angina pectoris -potilaiden rasituksen sietoaikaa sekä viivästyttää angina pectoris -kohtausta ja 1 mm:n ST-tason laskun ilmaantumista. Amlodipiini vähentää sekä angina pectoris -kohtausten esiintyvyyttä että glyseryyliitrinitraattitablettien kulutusta.

Amlodipiinin käyttöön ei liity haitallisia metabolisia vaikutuksia eikä plasman lipiditasojen muutoksiin, ja se sopii potilaille, joilla on astma, diabetes ja kihti.

Sepelvaltimotautipotilaat:

Amlodipiinin tehoa sepelvaltimotautipotilaiden kliinisten tapahtumien estämisessä tutkittiin 1 997 potilaalla riippumattomassa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, jossa amlodipiinia verrattiin enalapriiliin tromboosien esiintyvyyden

vähentämisessä (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT). Näistä potilaista 663 sai amlodipiinihoitoa 5–10 mg:n annoksina, 673 potilasta sai enalapriilihoitoa 10–20 mg:n annoksina ja 655 potilasta sai lumelääkettä. Tavanomaisen hoidon lisäksi annettiin 2 vuoden ajan hoitoa statiineilla, beetasalpaajilla, diureeteilla ja asetyylisalisyylihapolla. Keskeiset tehon tulokset esitetään taulukossa 1. Tulokset viittaavat siihen, että sepelvaltimotautipotilaat tarvitsivat amlodipiinihoidon yhteydessä vähemmän sairaalahoitoa rintakipujen ja revaskularisaatioimenpiteiden vuoksi.

Taulukko 1. Merkityksellisten kliinisten hoitotulosten ilmaantuvuus CAMELOT-tutkimuksessa

| Hoitotulos | Kardiovaskulaaritapahtumien lukumäärä (%) | | | Amlodipiini vs. Lumelääke | P-arvo |
|---|---|------------|-------------|-----------------------------------|--------|
| | Amlodipiini | Lumelääke | Enalapriili | Riskisuhte (95 %:n luottamusväli) | |
| <u>Ensisijainen päätetapahtuma</u> | | | | | |
| Kardiovaskulaarinen haittatapahtuma | 110 (16,6) | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54–0,88) | 0,003 |
| <u>Yksittäiset osa-alueet</u> | | | | | |
| Sepelvaltimon revaskularisaatio | 78 (11,8) | 103 (15,7) | 95 (14,1) | 0,73 (0,54–0,98) | 0,03 |
| Sairaalahoito rintakipujen vuoksi | 51 (7,7) | 84 (12,8) | 86 (12,8) | 0,58 (0,41–0,82) | 0,002 |
| Kuolemaan johtamaton sydäninfarkti | 14 (2,1) | 19 (2,9) | 11 (1,6) | 0,73 (0,37–1,46) | 0,37 |
| Aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA) | 6 (0,9) | 12 (1,8) | 8 (1,2) | 0,50 (0,19–1,32) | 0,15 |
| Kardiovaskulaarikuolema | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 5 (0,7) | 2,46 (0,48–12,7) | 0,27 |
| Sairaalahoito sydämen vajaatoiminnan vuoksi | 3 (0,5) | 5 (0,8) | 4 (0,6) | 0,59 (0,14–2,47) | 0,46 |
| Elvytys sydänpysähdyksen yhteydessä | 0 | 4 (0,6) | 1 (0,1) | NA | 0,04 |
| Uuden perifeerisen verisuonitaudin ilmaantuminen | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 8 (1,2) | 2,6 (0,50–13,4) | 0,24 |

Käyttö sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille:

Hemodynaamiset tutkimukset sekä rasiukseen perustuneet kontrolloidut kliiniset tutkimukset NYHA-luokan II–IV sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla osoittivat, ettei amlodipiini aiheuttanut kliinisen tilan pahenemista rasiuksen sietokyvyllä, vasemman kammion ejektiofraktiolla ja kliinisellä oireistolla mitattuna.

Lumekontrolloitu tutkimus (PRAISE), joka oli suunniteltu digoksiinia, diureetteja ja ACE:n estäjiä käyttävien NYHA-luokan III–IV sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arvioimiseen, osoitti, ettei amlodipiini lisännyt kuolleisuusriskiä eikä sydämen vajaatoimintaan liittyvää kuolleisuutta ja sairastuvuutta.

Pitkäkestoisessa lumekontrolloidussa amlodipiinin jatkotutkimuksessa (PRAISE-2) ACE:n estäjiä, digalista ja diureetteja vakiintuneina annoksina käyttäneillä NYHA-luokan III–IV sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla ei ollut kliinisiä oireita eikä iskeemiseen sairauteen viittaavia objektiivisia löydöksiä eikä iskeemistä perussairautta, amlodipiini ei vaikuttanut sydän- ja verisuoniperäiseen kokonaiskuolleisuuteen. Amlodipiinin käyttöön liittyi tässä samassa potilasjoukossa raportoitujen keuhkoedeematapauksien lisääntymistä.

Sydäninfarktin estohoitotutkimus (ALLHAT):

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, sairastuvuus-kuolleisuustutkimus nimeltään ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) suoritettiin potilaille, joilla oli lievä tai keskivaikea hypertensio, uusimpien läikehoitojen vertailemiseksi: amlodipiini 2,5–10 mg/vrk (kalsiumkanavan salpaaja) tai lisinopriili 10–40 mg/vrk (ACE:n estäjä) ensisijaisena hoitona verrattuna hoitoon tiatsididiureetti klooritalidonilla 12,5–25 mg/vrk.

Yhteensä 33 357 verenpainepotilasta, jotka olivat vähintään 55-vuotiaita, satunnaistettiin tutkimuksessa ja heitä seurattiin keskimäärin 4,9 vuotta. Potilailla oli ainakin yksi sepelvaltimotaudin riskitekijä, kuten aikaisempi sydäninfarkti tai aivohalvaus > 6 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista tai todiste jostakin ateroskleroottisesta sydän- ja verisuonitaudista (yhteensä 51,5 %); tyypin 2 diabeteksestä (36,1 %); HDL-kolesterolin pienestä pitoisuudesta (< 35 mg/dl, 11,6 %); vasemman kammion hypertrofiasta, joka oli todettu EKG:llä tai ultraäänitutkimuksella (20,9 %), tai tupakointi tutkimuksen aikana (21,9 %).

Yhteinen primaaripäätetapahtuma oli kuolemaan johtava sepelvaltimotauti tai ei-kuolemaan johtava sydäninfarkti. Merkitsevää eroa ei havaittu päätetapahtumassa amlodipiiniin perustuvan ja klooritalidoniin perustuvan hoidon välillä: suhteellinen riski 0,98 (95 %:n luottamusväli (0,90–1,07), $p = 0,65$). Toissijaisen päätetapahtuman, sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys (osa yhdistetystä sydän- ja verisuonitautin päätetapahtumasta) oli merkitsevästi suurempi amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs. 7,7 %, suhteellinen riski 1,38 (95 %:n luottamusväli [1,25–1,52] $p < 0,001$). Amlodipiiniryhmän ja klooritalidoniryhmän välinen ero ei kuitenkaan ollut merkitsevä kokonaiskuolleisuuden suhteen, suhteellinen riski 0,96 (95 %:n luottamusväli [0,89–1,02] $p = 0,20$).

5.2 Farmakokineetiikka

Perindopriilin ja amlodipiinin imeytymisnopeus ja imeytymisaste Perindopril/Amlodipin Krka -tableteista eivät eroa merkitsevästi erikseen annettujen perindopriili- ja amlodipiinitablettien imeytymisestä.

Perindopriili

Imeytyminen

Suun kautta annettuna perindopriili imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus saavutetaan yhden tunnin kuluessa. Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on yksi tunti.

Perindopriili on ahiolääke. Annetusta perindopriiliannoksesta 27 % pääsee verenkiertoon aktiivisena metaboliittina, perindopriilaattina. Vaikuttavan perindopriilaatin lisäksi perindopriililla on viisi metaboliittia, jotka kaikki ovat inaktiivisia. Perindopriilaatin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3–4 tunnin kuluessa.

Koska ruoka vähentää perindopriilin muuntumista perindopriilaatiksi ja siten biologista hyötyosuutta, perindopriili tulisi ottaa päivittäin suun kautta otettavana kerta-annoksena aamulla ennen ateriaa.

Perindopriiliannoksen suuruuden on osoitettu olevan lineaarisessa suhteessa lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa.

Jakautuminen

Vapaan perindopriilaatin jakautumistilavuus on noin 0,2 l/kg. Perindopriilaatti sitoutuu plasman proteiineihin 20-prosenttisesti, pääasiassa angiotensiiniä konvertoivaan entsyymiin, mutta se riippuu pitoisuudesta.

Eliminaatio

Perindopriilaatti eliminoituu virtsan mukana, ja sitoutumattoman osan terminaalinen puoliintumisaika on noin 17 tuntia, joten vakaa tila saavutetaan 4 päivän kuluessa.

Iäkkäät, sydämen toimintahäiriö, munuaisten toimintahäiriö

Iäkkäillä henkilöillä perindopriilaatin eliminaatio on vähäisempää, kuten myös sydämen tai munuaisten vajaatoimintapotilailla (ks. kohta 4.2). Siksi tavanomaiseen lääketieteelliseen seurantaan kuuluu kreatiniini- ja kaliumpitoisuuksien tiheä mittaaminen.

Maksan vajaatoiminta

Perindopriilaatin dialyysipuhdistuma on 70 ml/min.

Perindopriiilin kinetiikka muuttuu kirroosipotilaissa: kanta-aineen puhdistuma maksassa puolittuu.

Muodostuvan perindopriilaatin määrä ei kuitenkaan pienene, joten annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Amlodipiini

Imeytyminen, jakautuminen, sitoutuminen plasman proteiineihin

Suun kautta terapeuttisina annoksina annettu amlodipiini imeytyy hyvin, ja huippupitoisuudet veressä saavutetaan 6–12 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 64–80 %. Amlodipiinin jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta amlodipiinista on sitoutunut plasman proteiineihin.

Ruokailu ei vaikuta amlodipiinin biologiseen hyötyosuuteen.

Biotransformaatio/Eliminaatio

Eliminaation terminaalinen puoliintumisaika plasmassa on noin 35–50 tuntia, kun lääkettä otetaan kerran vuorokaudessa. Amlodipiini metaboloituu suuressa määrin maksassa inaktiiviseksi metaboliiteikseen, ja 10 % erittyy kanta-aineena ja 60 % metaboliitteina virtsaan.

Iäkkäät

Amlodipiinin huippupitoisuuksien saavuttamiseen plasmassa kuluu yhtä kauan aikaa sekä iäkkäitä että nuoria tutkimushenkilöitä lääkittäessä. Potilaan ikääntyessä amlodipiinin puhdistuma pyrkii pieneneään, jolloin AUC-arvo suurenee ja eliminaation puoliintumisaika pitenee. Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden AUC-arvo suureni ja eliminaation puoliintumisaika piteni siten, kuin tutkitun ikäryhmän osalta odotettiin.

Maksan vajaatoiminta

Amlodipiinin annosta maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on hyvin vähän kliinistä tietoa. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on vähentynyt, joten puoliintumisaika on pidempi ja AUC-arvo on suurentunut noin 40–60 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Perindopriili

Pitkäkestoisissa oraalista toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa (rotat ja apinat) haitat kohdistuivat munuaisiin, mutta vauriot olivat korjaantuvia.

Mutageenisia ominaisuuksia ei ole havaittu *in vitro*- tai *in vivo* -tutkimuksissa.

Reproduktiotoksisuustutkimuksissa (rotat, hiiret, kaniinit ja apinat) ei havaittu merkkejä alkiotoksisuudesta tai teratogeenisuudesta. Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjällä on kuitenkin lääkeaineryhmänä havaittu olevan haitallisia vaikutuksia sikiön kehitykseen raskauden loppuvaiheessa. Vaikutukset johtavat sikiökuolemaan ja synnynnäisiin vikoihin jyrksijöillä ja kaniineilla: munuaisvaurioita ja peri- sekä

postnataalikuolleisuuden lisääntymistä on havaittu. Uros- ja naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt.

Karsinogeenisuutta ei ole havaittu pitkäaikaisissa tutkimuksissa rotilla ja hiirillä.

Amlodipiini

Reproduktiotoksikologia

Rotilla ja hiirillä tehdyt reproduktiotutkimukset osoittivat synnytyksen viivästyvän, synnytyksen keston pitkittyvän ja poikasten eloonjäännin vähenevän painon perusteella (mg/kg) noin 50-kertaisilla annoksilla ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen nähden.

Hedelmällisyyden heikkeneminen

Amlodipiinia enintään annoksina 10 mg/kg/vrk (8 kertaa* ihmiselle suositellun enimmäisannoksen 10 mg suuruinen annos kehon pinta-alan [mg/m²] perusteella) saaneilla rotilla (urokset 64 vuorokauden ajan ja naaraat 14 vuorokauden ajan ennen parittelua) ei esiintynyt vaikutuksia hedelmällisyyteen. Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa urosrotat saivat amlodipiinibesilaattia 30 vuorokauden ajan painon perusteella (mg/kg) ihmisen annostusta vastaavina annoksina, follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) ja testosteronin pitoisuuksien plasmassa todettiin pienentyneen. Myös siittiötiheyden sekä kypsien esisiittiöiden ja Sertolin solujen määrän todettiin vähentyneen.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Amlodipiinia kahden vuoden ajan annoksia 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk laskennallisesti vastaavina pitoisuuksina ruoassa saaneilla rotilla ja hiirillä ei todettu viitteitä karsinogeenisuudesta. Suurin annos (hiirillä vastaava ja rotilla kaksinkertainen* kehon pinta-alan [mg/m²] perusteella suurimpaan suositeltuun kliiniseen annokseen 10 mg verrattuna) oli lähes suurin siedetty annos hiirille, mutta ei rotille.

Mutageenisuustutkimuksissa ei todettu geenien tai kromosomien tasolla lääkkeeseen liittyneitä vaikutuksia.

* 50 kg:n painoisen potilaan perusteella

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumvetykarbonaatti
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Maissitärkkelys, esigelatinoitu
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti (E470b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC//Al-folio): 10, 30, 60, 90 ja 100 tablettia pakattuna koteloon.
Perforoitu yksittäispakattu läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC//Al-folio): 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1 ja 100 x 1 tablettia pakattuna koteloon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

4 mg/ 5 mg: 34270
4 mg/ 10 mg: 34271
8 mg/ 5 mg: 34272
8 mg/ 10 mg: 34273

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 18.7.2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.4.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.4.2024

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Perindopril/Amlodipin Krka 4 mg/5 mg tabletter
Perindopril/Amlodipin Krka 4 mg/10 mg tabletter
Perindopril/Amlodipin Krka 8 mg/5 mg tabletter
Perindopril/Amlodipin Krka 8 mg/10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Perindopril/Amlodipin Krka 4 mg/5 mg tabletter

Varje tablett innehåller 4 mg perindopril-tert-butylamin (motsvarande 3,34 mg perindopril) och 5 mg amlodipin (som besilat).

Perindopril/Amlodipin Krka 4 mg/10 mg tabletter

Varje tablett innehåller 4 mg perindopril-tert-butylamin (motsvarande 3,34 mg perindopril) och 10 mg amlodipin (som besilat).

Perindopril/Amlodipin Krka 8 mg/5 mg tabletter

Varje tablett innehåller 8 mg perindopril-tert-butylamin (motsvarande 6,68 mg perindopril) och 5 mg amlodipin (som besilat).

Perindopril/Amlodipin Krka 8 mg/10 mg tabletter

Varje tablett innehåller 8 mg perindopril-tert-butylamin (motsvarande 6,68 mg perindopril) och 10 mg amlodipin (som besilat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

4 mg/5 mg: Vita till nästan vita, runda, aningen bikonvexa tabletter med avfasade kanter, graverad med U 1 på ena sidan av tablett. Diameter: 7 mm.

4 mg/10 mg: Vita till nästan vita, kapselformade, bikonvexa tabletter med skåra på ena sidan. Tabletterna är graverad med U på ena sidan och 2 på den andra sidan av brytskåran. Dimensioner: 12,5 mm × 5,5 mm.

Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

8 mg/5 mg: Vita till nästan vita, runda, bikonvexa tabletter med avfasade kanter, graverad med U 3 på ena sidan av tablett. Diameter: 9 mm.

8 mg/10 mg: Vita till nästan vita, runda, bikonvexa tabletter med avfasade kanter och en skåra på ena sidan. Tabletterna är graverad med U på ena sidan och 4 på den andra sidan av brytskåran. Diameter: 9 mm.

Tablett kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Perindopril/Amlodipin Krka är indicerat som substitutionsbehandling till patienter med essentiell hypertoni och/eller stabil kransartärsjukdom som uppnått blodtrycks kontroll med perindopril och amlodipin tagna

samtidigt och i samma doser som kombinationen.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är en tablett dagligen.

Den fasta doskombinationen är inte lämplig som initial behandling.

Om en dosändring krävs kan dosen av Perindopril/Amlodipin Krka modifieras, eller individuell titrering med den fria kombinationen övervägas.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion och äldre (se avsnitt 4.4 och 5.2)

Elimineringen av perindoprilat är minskad hos äldre och hos patienter med nedsatt njurfunktion. Därför kommer den vanliga medicinska uppföljningen att inkludera frekvent övervakning av kreatinin och kalium.

Perindopril/Amlodipin Krka kan ges till patienter med kreatininclearance ≥ 60 ml/min och är inte lämpligt för patienter med kreatininclearance < 60 ml/min. Hos dessa patienter rekommenderas en individuell dositering med de enskilda komponenterna.

Samma doser amlodipin till äldre och yngre patienter tolereras lika väl. Normala dosregimer rekommenderas till äldre, men ökning av dosen bör ske med försiktighet. Ändringar i plasmakoncentration av amlodipin är inte korrelerade till grad av nedsatt njurfunktion. Amlodipin är inte dialyserbart.

Patienter med nedsatt leverfunktion: se avsnitt 4.4 och 5.2

Någon dosrekommendation för patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion har inte fastställts, dosen ska därför väljas med försiktighet och bör börja i den lägre delen av dosintervallet (se avsnitt 4.4 och 5.2). För att hitta den optimala start- och underhållsdosen för patienter med nedsatt leverfunktion bör patienterna titreras individuellt med den fria kombinationen av amlodipin och perindopril. De farmakokinetiska egenskaperna av amlodipin har inte studerats bland patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. Amlodipin bör inledas med den lägsta dosen och upptitreras långsamt hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Perindopril/Amlodipin Krka ska inte användas hos barn och ungdomar då effekten och tolerabiliteten av perindopril och amlodipin i kombination har inte fastställts hos barn och ungdomar.

Administreringsätt

Oral användning.

En tablett dagligen som en engångsdos, helst på morgonen före frukost.

4.3 Kontraindikationer

Relaterat till perindopril

- Överkänslighet mot perindopril eller mot någon annan ACE-hämmare
- Angioödem i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare i anamnesen
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6)

- Samtidig användning av Perindopril/Amlodipin Krka med läkemedel som innehåller aliskiren är kontraindicerad hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (se avsnitt 4.5 och 5.1)
- Samtidig användning med sakubitril/valsartan-behandling. Perindopril/Amlodipin Krka ska inte initieras tidigare än 36 timmar efter den sista dosen av sakubitril/valsartan (se även avsnitt 4.4 och 4.5).
- Extrakorporeal behandling som gör att blod kommer i kontakt med negativt laddade ytor (se avsnitt 4.5)
- Betydande bilateral njurartärstenos eller stenos i artären till en ensamt fungerande njure (se avsnitt 4.4).

Relaterat till amlodipin

- Svår hypotoni
- Överkänslighet mot amlodipin eller mot andra dihydropyridiner
- Chock, inklusive kardiogen chock
- Utflödeshinder i vänster kammare (t.ex. höggradig aortastenosis)
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt

Relaterat till Perindopril/Amlodipin Krka

Alla kontraindikationer relaterade till varje monokomponent, som anges ovan, gäller även för den fasta kombinationen av Perindopril/Amlodipin Krka.

- Överkänslighet mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

4.4 Varningar och försiktighet

Alla varningar relaterade till varje monokomponent, som anges nedan, gäller även för den fasta kombinationen av Perindopril/Amlodipin Krka.

Relaterat till perindopril

Särskilda varningar

Överkänslighet/angioödem:

Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, slemhinnor, tunga, glottis och/eller larynx har i sällsynta fall rapporterats hos patienter behandlade med ACE-hämmare, inklusive perindopril (se avsnitt 4.8). Detta kan inträffa när som helst under behandlingen. I sådana fall bör behandling med Perindopril/Amlodipin Krka omedelbart avbrytas och lämplig övervakning initieras och fortgå tills symtomen helt försvunnit. I de fall där svullnad har varit begränsad till ansiktet och läpparna gick tillståndet i allmänhet tillbaka utan behandling; antihistaminer har dock varit till nytta för lindring av symtomen.

Angioödem associerat med larynxödem kan vara livshotande. När tunga, glottis eller larynx är involverade, vilket kan orsaka luftvägsobstruktion, ska akutbehandling omedelbart sättas in. Detta kan inkludera administrering av adrenalin och/eller upprätthållande av fria luftvägar. Patienten bör stå under noggrann medicinsk övervakning tills en fullständig och bestående återgång av symtomen inträffat.

Patienter med en anamnes av angioödem utan samband till behandling med ACE-hämmare kan ha en ökad risk för angioödem om de får ACE-hämmare (se avsnitt 4.3).

Intestinalt angioödem har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlas med ACE-hämmare. Dessa patienter uppvisade buksmärter (med eller utan illamående eller kräkningar); i vissa fall förekom inget föregående ansiktsangioödem och C-1-esternasnivåerna var normala. Angioödemet diagnostiserades genom procedurer som datortomografi av buken eller ultraljud eller vid kirurgi, och symtomen försvann när behandlingen med ACE-hämmare avslutades. Intestinalt angioödem bör inkluderas i differentialdiagnosen på patienter med ACE-hämmare som har buksmärter (se avsnitt 4.8).

Samtidig användning av perindopril med sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.3). Sakubitril/valsartan får inte initieras förrän 36 timmar efter att den sista dosen perindopril tagits. Om behandling med sakubitril/valsartan avbryts får behandling med perindopril inte initieras förrän 36 timmar efter den sista dosen sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5). Samtidig behandling med ACE-hämmare och NEP-hämmare (t.ex. racekadotril), mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och gliptiner (t.ex. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kan leda till en ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning) (se avsnitt 4.5). Försiktighet ska iakttas när behandling med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och gliptiner (t.ex. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) påbörjas hos en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

Anafylaktoida reaktioner under lågdensitetslipoproteinaferes (LDL-aferes):

I sällsynta fall har patienter som får ACE-hämmare under LDL-aferes med dextransulfat råkat ut för livshotande anafylaktoida reaktioner. Dessa reaktioner kan undvikas genom temporärt uppehåll av behandlingen med ACE-hämmare före varje aferes.

Anafylaktoida reaktioner under desensibilisering:

Patienter som får ACE-hämmare under desensibiliseringsbehandling (t.ex. med hymenoptera-gift) har fått anafylaktoida reaktioner. Hos samma patienter har dessa reaktioner undvikits vid temporärt uppehåll av behandlingen med ACE-hämmare, men de återkom vid oavsiktligt återinsättande.

Neutropeni/Agranulocytos/Trombocytopeni/Anemi:

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som får ACE-hämmare. Neutropeni förekommer sällan hos patienter som har normal njurfunktion och inga andra komplicerande faktorer. Perindopril bör användas med yttersta försiktighet till patienter med kollagen kärlsjukdom, immunsuppressiv terapi, behandling med allopurinol eller prokainamid, eller en kombination av dessa komplicerande faktorer, särskilt om det finns tidigare nedsatt njurfunktion. En del av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner, vilka i några fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om perindopril används till sådana patienter, rekommenderas regelbunden kontroll av antal vita blodkroppar, och patienterna bör instrueras att rapportera alla tecken på infektion (t.ex. ont i halsen, feber).

Renovaskulär hypertoni

Risken för hypotoni och njurinsufficiens ökar när ACE-hämmare används för att behandla patienter med bilateral njurartärstenos eller med njurartärstenos i en enda fungerande njure (se avsnitt 4.3). Diuretika kan förvärra situationen. Nedsatt njurfunktion med endast milda förändringar i serumkreatinin kan också förekomma hos patienter med ensidig njurartärstenos.

Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

Primär aldosteronism

Patienter med primär hyperaldosteronism svarar i allmänhet inte på blodtryckssänkande läkemedel som verkar genom att hämma renin-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte användning av detta läkemedel.

Graviditet:

Behandling med ACE-hämmare bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Försiktighetsåtgärder vid användning

Hypotoni:

ACE-hämmare kan orsaka blodtrycksfall. Symtomatisk hypotoni ses sällan hos okomplicerade hypertonipatienter utan är mer vanligt förekommande hos patienter med vätskebrist orsakad av t.ex. diuretikabehandling, saltrestriktioner i dieten, dialys, diarré eller kräkning, eller patienter som har svår reninberoende hypertoni (se avsnitt 4.5 och 4.8). Hos patienter med ökad risk för symtomatisk hypotoni bör blodtryck, njurfunktion och serumkalium övervakas noggrant under behandling med Perindopril/Amlodipin Krka.

Liknande överväganden gäller för patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom, hos vilka ett kraftigt blodtrycksfall kan orsaka hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse.

Om hypotoni inträffar bör patienten placeras i ryggläge och, om nödvändigt, ges intravenös infusion av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). En övergående hypotonireaktion utgör ingen kontraindikation till ytterligare doser, vilka vanligen kan ges utan svårigheter så snart blodtrycket har stigit efter vätsketillförseln.

Aorta- och mitralklaffstenos / hypertrof kardiomyopati:

Liksom med andra ACE-hämmare, bör perindopril ges med försiktighet till patienter med mitralklaffstenos och utflödes hinder från vänster kammare såsom aortastenos eller hypertrof kardiomyopati.

Nedsatt njurfunktion:

I fall av nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 60 ml/min) rekommenderas individuell dositering med monokomponenterna (se avsnitt 4.2).

Rutinmässig övervakning av serumkalium och kreatinin utgör en del av normal klinisk praxis för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.8).

Hos vissa patienter, med bilateral njurartärstenos eller stenos i artären till en solitär njure, vilka behandlats med ACE-hämmare, har öknings av blodurea och serumkreatinin observerats. Dessa öknings har vanligtvis varit reversibla vid avbrytande av behandling. Detta är särskilt troligt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Om renovaskulär hypertoni också föreligger innebär det en ökad risk för svår hypotoni och nedsatt njurfunktion. Vissa hypertonipatienter som inte har någon tidigare uppenbar vaskulär njursjukdom har utvecklat öknings i blodurea och serumkreatinin, vanligtvis små och övergående, speciellt när perindopril har givits samtidigt med ett diuretikum. Detta inträffar med högre sannolikhet hos patienter med tidigare njurfunktionsnedsättning.

Nedsatt leverfunktion:

I sällsynta fall har ACE-hämmare associerats med ett syndrom som börjar med kolestatisk gulsot och vidareutvecklas till fulminant levernekros och (ibland) leder till döden. Mekanismen för detta syndrom är inte känd. Patienter som får ACE-hämmare och som utvecklar gulsot eller en betydande ökning av leverenzymnivåer ska avbryta behandling med ACE-hämmare och få lämplig medicinskt uppföljning (se avsnitt 4.8).

Etniska skillnader:

ACE-hämmare orsakar angioödem i högre grad hos svarta patienter än hos icke svarta patienter.

Liksom andra ACE-hämmare kan perindopril vara mindre effektivt på att sänka blodtrycket hos svarta patienter än hos icke svarta patienter. Detta kan bero på en högre prevalens av låga renin-nivåer i den svarta hypertensiva patientgruppen.

Hosta:

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Karaktäristiskt för hostan är att den är icke-produktiv, ihållande och upphör efter det att behandlingen avbrutits. ACE-hämmarinducerad hosta bör beaktas som tänkbar differentialdiagnos vid hosta.

Kirurgi/anestesi:

Hos patienter som genomgår större kirurgiska ingrepp eller anestesi med medel som orsakar hypotoni kan Perindopril/Amlodipin Krka blockera angiotensin II-bildning sekundärt till kompensatorisk reninfrisättning. Behandlingen bör avbrytas en dag före det kirurgiska ingreppet. Om hypotoni uppstår och bedöms bero på denna mekanism, kan den korrigeras med volymökning.

Hyperkalemi:

Förhöjningar av serumkalium har observerats hos en del patienter behandlade med ACE-hämmare, inklusive perindopril. ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är oftast inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Riskfaktorer för att utveckla hyperkalemi inkluderar njurinsufficiens, försämring av njurfunktionen, ålder (> 70 år), diabetes mellitus, tillstötande händelse, särskilt dehydrering, akut hjärtdekomensation, metabolisk acidosis och samtidig användning av kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel; eller intag av andra läkemedel förknippade med förhöjningar av serumkalium (t.ex. heparin, kotrimoxazol, kallas även trimetoprim/sulfametoxazol) och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Användningen av kaliumtillskott, kaliumsparande diuretika eller kaliuminnehållande saltsubstitut kan leda till en signifikant ökning av serumkalium särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hyperkalemi kan orsaka allvarliga, ibland fatala arytmier. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare ska användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion ska övervakas. Om samtidig användning av perindopril och ovan nämnda medel bedöms lämplig, skall dessa användas med försiktighet och frekvent uppföljning av serumkalium (se avsnitt 4.5).

Diabetespatienter:

Hos diabetespatienter som behandlas med orala diabetesmedel eller insulin ska blodglukosnivån övervakas noggrant under den första månadens behandling med en ACE-hämmare (se avsnitt 4.5).

Relaterat till amlodipin:

Försiktighetsåtgärder vid användning

Säkerhet och effekt av amlodipin vid hypertensiv kris har inte fastställts.

Användning hos patienter med hjärtsvikt:

Patienter med hjärtsvikt ska behandlas med försiktighet.

I en placebokontrollerad långtidsstudie av patienter med svår hjärtsvikt (NYHA-klass III och IV) var incidensen av lungödem högre hos gruppen som behandlades med amlodipin än i placebogruppen (se avsnitt 5.1). Kalciumkanalblockerare, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet hos patienter med kongestiv hjärtinsufficiens eftersom det kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Amlodipins halveringstid är förlängd och AUC-värdena är högre hos patienter med nedsatt leverfunktion. Inga dosrekommendationer har fastställts. Amlodipin bör därför inledas i den lägre delen av doseringsintervallet och ges med försiktighet till dessa patienter, både vid initial behandling och när dosen har ökats. Långsam upptitrering av dosen och noggrann övervakning kan vara nödvändig för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Användning hos äldre patienter:

Hos äldre patienter ska dosökning göras med försiktighet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Användning vid njursvikt:

Amlodipin kan användas till dessa patienter i normala doser. Förändring i plasmakoncentrationen för amlodipin är inte relaterad till graden av funktionsnedsättning. Amlodipin elimineras inte genom dialys.

Relaterat till Perindopril/Amlodipin Krka:

Alla varningar relaterade till varje monokomponent, som anges ovan, gäller även för den fasta kombinationen av Perindopril/Amlodipin Krka.

Interaktioner

Samtidig användning av Perindopril/Amlodipin Krka med litium, kaliumsparande diuretika eller kaliumtillskott rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Relaterat till perindopril

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin aldosteronsystemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Läkemedel som ökar risken för angioödem

Samtidig användning av ACE-hämmare med sakubitri/valsartan är kontraindicerat på grund av ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4). Sakubitri/valsartan får inte initieras förrän 36 timmar efter den sista dosen perindopril. Perindopril får inte initieras förrän 36 timmar efter den sista dosen sakubitri/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och gliptiner (t.ex. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kan leda till en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

Läkemedel som inducerar hyperkalemi

Trots att serumkalium vanligtvis stannar inom normala gränser kan hyperkalemi uppstå hos vissa patienter som behandlas med Perindopril/Amlodipin Krka. Vissa läkemedel eller terapeutiska klasser kan öka förekomsten av hyperkalemi: aliskiren, kaliumsalt, kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), ACE-hämmare, angiotensin-II-receptorantagonister, NSAID, hepariner, immunsuppressiva läkemedel såsom ciklosporin eller takrolimus, trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), eftersom trimetoprim är känt för att fungera som ett kaliumsparande diuretikum i likhet med amilorid. Kombination av dessa läkemedel ökar risken för hyperkalemi. Kombinationen av Perindopril/Amlodipin Krka med ovannämnda läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning är indicerad ska läkemedlen användas med försiktighet och regelbunden kontroll av serumkalium.

Samtidig användning kontraindicerad (se avsnitt 4.3)

Aliskiren

Hos patienter med diabetes eller nedsatt njurfunktion finns en risk för hyperkalemi, försämrad njurfunktion och ökad kardiovaskulär morbiditet och mortalitet.

Extrakorporeala behandlingar

Extrakorporeala behandlingar som gör att blod kommer i kontakt med negativt laddade ytor, såsom dialys eller hemofiltration med vissa high-flux membran (t.ex. polyakrylnitrimembran) och lågdensitetslipoprotein aferes med dextransulfat på grund av ökad risk för allvarlig anafylaktisk reaktion (se avsnitt 4.3). Om sådan behandling krävs, bör hänsyn tas till om en annan typ av dialysmembran eller ett blodtryckssänkande läkemedel ur en annan grupp, ska användas.

Samtidig användning rekommenderas ej (se avsnitt 4.4)

Aliskiren

Hos patienter som inte lider av diabetes eller nedsatt njurfunktion finns en risk för hyperkalemi, försämrad njurfunktion och ökad kardiovaskulär morbiditet och mortalitet.

Samtidig behandling med ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare

I litteraturen har det rapporterats att samtidig behandling med ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare hos patienter med etablerad aterosklerotisk sjukdom, hjärtsvikt eller diabetes med skador på målorgan är associerad med en högre förekomst av hypotoni, synkope, hyperkalemi och försämrad njurfunktion (inklusive akut njursvikt) jämfört med användning av enbart ett läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Dubbelblockad (t.ex. genom att kombinera en ACE-hämmare med en angiotensin II-receptorantagonist) bör begränsas till individuellt definierade fall med noggrann övervakning av njurfunktionen, kaliumnivåer och blodtryck.

Estramustin

Risken för biverkningar såsom angioneurotiskt ödem (angioödem) är ökad.

Kaliumsparande diuretika (t.ex. triamteren, amilorid), kalium (salter)

Hyperkalemi (eventuellt med dödlig utgång), särskilt i samband med nedsatt njurfunktion (additiv hyperkalemisk verkan).

Kombination av perindopril med ovan nämnda medel rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Om samtidig användning ändå är indikerad skall de användas med försiktighet och med frekvent kontroll av serumkalium. Användning av spironolakton vid hjärtsvikt, se nedan.

Litium

Reversibla öknings av serumlitiumkoncentration och toxicitet (svår neurotoxicitet) har rapporterats vid samtidig administrering med ACE-hämmare. Användning av perindopril med litium rekommenderas inte, men om kombinationen är nödvändig, ska serumlitiumnivåerna övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning som kräver särskild försiktighet

Antidiabetika (insulin, orala hypoglykemiska medel)

Epidemiologiska undersökningar har visat att samtidig administrering av ACE-hämmare och diabetesmedel (insulin, orala hypoglykemiska medel) kan orsaka en ökad blodsockersänkande effekt med risk för hypoglykemi. Detta visades vara mer vanligt under de första veckorna av kombinerad behandling och hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Icke-kaliumsparande diuretika

Patienter som behandlas med diuretika, särskilt de som har volym- och/eller saltbrist, kan uppleva kraftig blodtryckssänkning efter inledning av behandling med en ACE-hämmare. Risken för hypotensiva effekter

kan minskas genom att diuretikabehandlingen avbryts, genom att volymen eller saltintaget ökas innan behandlingen inleds med låga doser av perindopril som gradvis ökas.

Vid arteriell hypertoni när tidigare behandling med diuretika kan ha orsakat salt-/volymbrist, måste antingen diuretikumet avbrytas innan behandling med ACE-hämmare inleds, i vilket fall ett icke-kaliumsparande diuretikum därefter kan återinföras eller behandling med ACE-hämmaren inledas med en låg dos och ökas gradvis.

Vid diuretikabehandlad kongestiv hjärtsvikt bör behandling med ACE-hämmare inledas med en mycket låg dos, eventuellt efter att doseringen av det associerade icke-kaliumsparande diuretikumet minskats.

I samtliga fall måste njurfunktionen (kreatinivärden) övervakas under de första veckorna av behandlingen med ACE-hämmare.

Kaliumsparande diuretika (eplerenon, spironolakton)

Vid eplerenon- eller spironolaktondosering mellan 12,5 mg och 50 mg per dag tillsammans med låga doser av ACE-hämmare:

Vid behandling av patienter med klass II–IV hjärtsvikt (NYHA) med en ejektionsfraktion < 40 % och som tidigare behandlats med ACE-hämmare och loopdiuretika finns en risk för hyperkalemi, eventuellt med dödlig utgång, särskilt om förskrivningsrekommendationerna för denna kombination inte följs.

Före initiering av kombinationen ska avsaknad av hyperkalemi och nedsatt njurfunktion kontrolleras.

Noggrann övervakning av kalemi och kreatinemi rekommenderas en gång i veckan under den första behandlingsmånaden och därefter en gång per månad.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive acetylsalicylsyra ≥ 3 g/dag

När ACE-hämmare används samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (t.ex. acetylsalicylsyra vid antiinflammatorisk dosregim, COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAIDs), kan den blodtryckssänkande effekten försvagas. Samtidig användning av ACE-hämmare och NSAIDs kan leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med tidigare nedsatt njurfunktion. Kombinationen bör ges med försiktighet, speciellt till äldre. Patienterna ska vara tillräckligt hydrerade och övervägande bör göras att övervaka njurfunktionen efter inledande av samtidig behandling, och periodvis därefter.

Samtidig användning som kräver viss försiktighet

Sympatomimetika

Sympatomimetika kan reducera den antihypertensiva effekten av ACE-hämmare.

Guld

Nitritoida reaktioner (med symtom som ansiktsrodnad, illamående, kräkningar och hypotoni) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter under behandling med injicerbart guld (natriumaurotiomalat) och samtidig behandling med ACE-hämmare inklusive perindopril.

Relaterat till amlodipin

Samtidig användning rekommenderas ej:

Dantrolen (infusion): Hos djur har letalt ventrikelflimmer samt kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter administrering av verapamil och intravenöst dantrolen. På grund av risken för

hyperkalemi rekommenderas att undvika samtidig administrering av kalciumkanalblockerare såsom amlodipin till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

Samtidig användning som kräver särskild försiktighet:

CYP3A4-inducerare: Vid samtidig användning av kända inducerare av CYP3A4 kan plasmakoncentrationen av amlodipin variera. Därför ska blodtrycket övervakas och dosjustering övervägas både under och efter samtidig medicinering, särskilt med starka inducerare av CYP3A4 (t.ex. rifampicin, hypericum perforatum).

CYP3A4-hämmare: Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azol antimykolytika, makrolider så som erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikanta öknings i exponering av amlodipin. Den kliniska effekten av dessa PK variationer kan vara mer uttalad hos äldre. Klinisk övervakning och dosjusteringar kan därför vara nödvändigt.

Det finns en ökad risk för hypotoni hos patienter som får klaritromycin samtidigt med amlodipin. Nära observation av patienten rekommenderas när amlodipin administreras samtidigt med klaritromycin.

Samtidig användning som ska beaktas:

Den blodtryckssänkande effekten av amlodipin förstärker den blodtryckssänkande effekten av andra läkemedel med antihypertensiva egenskaper.

Takrolimus: Det finns risk för ökade nivåer av takrolimus i blodet vid samtidig administrering med amlodipin. För att undvika takrolimusrelaterad toxicitet vid administrering av amlodipin till patienter som behandlas med takrolimus måste takrolimusnivån i blodet kontrolleras och takrolimusdosen justeras vid behov.

mTOR-hämmare (Mechanistic Target of Rapamycin inhibitors): mTOR-hämmare som sirolimus, temsirolimus och everolimus är CYP3A-substrat. Amlodipin är en svag CYP3A-hämmare. Vid samtidig användning av mTOR-hämmare kan amlodipin öka exponeringen för mTOR-hämmare.

Ciklosporin: Inga interaktionsstudier har utförts med ciklosporin och amlodipin på friska frivilliga eller andra populationer med undantag för njurtransplanterade patienter, där varierande öknings av dalkoncentrationerna (genomsnitt 0 % – 40 %) av ciklosporin observerades. Övervakning av ciklosporinnivåerna hos njurtransplanterade patienter som behandlas med amlodipin ska övervägas och vid behov ska ciklosporindosen sänkas.

Simvastatin: Samtidig administrering av upprepade doser av 10 mg amlodipin med 80 mg simvastatin resulterade i en 77 % ökning av exponeringen för simvastatin jämfört med simvastatin i monoterapi. Begränsa dosen av simvastatin hos patienter på amlodipin till 20 mg dagligen.

Andra kombinationer:

I kliniska interaktionsstudier påverkade inte amlodipin farmakokinetiken hos atorvastatin, digoxin, eller warfarin.

Administrering av amlodipin tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter och leda till större blodtryckssänkande effekt.

Relaterat till Perindopril/Amlodipin Krka:

Samtidig användning som kräver särskild försiktighet:

Baklofen: Ökad blodtryckssänkande effekt. Övervaka blodtrycket och anpassa den blodtryckssänkande dosen vid behov.

Samtidig användning som ska beaktas:

- Antihypertensiva medel (såsom betablockerare) och kärlvidgande medel:
Samtidig användning av dessa medel kan öka den blodtryckssänkande effekten av perindopril och amlodipin. Samtidig användning av nitroglycerin och andra nitrater, eller andra kärlvidgande medel, kan ytterligare reducera blodtrycket och bör därför övervägas med försiktighet.
- Kortikosteroider, tetrakosaktid: minskning i den blodtryckssänkande effekten (salt- och vätskeretention på grund av kortikosteroider).
- Alfablockerare (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin): ökad blodtryckssänkande effekt och ökad risk för ortostatisk hypotoni.
- Amifostin: kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av amlodipin.
- Tricykliska antidepressiva/antipsykotika/anestetika: ökad blodtryckssänkande effekt och ökad risk för ortostatisk hypotoni.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Givet effekterna på graviditet och amning från de individuella komponenterna i detta kombinationsläkemedel:

Perindopril/Amlodipin Krka rekommenderas inte under graviditetens första trimester. Perindopril/Amlodipin Krka är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester.

Perindopril/Amlodipin Krka rekommenderas inte under amning. Ett beslut ska därför fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med Perindopril/Amlodipin Krka efter att man tagit hänsyn till vikten av behandlingen för modern.

Graviditet

Relaterat till perindopril

| |
|--|
| ACE-hämmare bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). ACE-hämmare är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4). |
|--|

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan dock inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med ACE-hämmare under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi). (Se avsnitt 5.3.)

Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra och tredje trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Relaterat till amlodipin

Säkerheten vid användning av amlodipin till gravida kvinnor har inte fastställts.

Reproduktionstoxikologiska effekter vid höga doser har observerats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Användning under graviditet rekommenderas endast då det inte finns säkrare alternativ och när sjukdomen i sig innebär en större risk för modern och fostret.

Amning

Relaterat till perindopril

Eftersom ingen information finns tillgänglig angående användning av perindopril under amning, rekommenderas inte Perindopril/Amlodipin Krka utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

Relaterat till amlodipin

Amlodipin utsöndras i bröstmjölk hos människa. Man beräknar att den andel av moderns dos som överförs till barnet ligger inom kvartilavståndet 3–7 %, med ett maximalt värde på 15 %. Det är inte känt vilken effekt amlodipin har på spädbarn. Beslut måste fattas om fortsatt/avbruten amning eller fortsatt/avbruten behandling med amlodipin, med hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för modern.

Fertilitet

Relaterat till perindopril

Det fanns ingen effekt på reproduktionsförmåga eller fertilitet.

Relaterat till amlodipin

Reversibla biokemiska förändringar i spermiers huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumkanalblockerare. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertiliteten är otillräckliga. I en studie på råttor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på Perindopril/Amlodipin Krka och förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Amlodipin kan ha liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienter får yrsel, huvudvärk, trötthet eller illamående kan reaktionsförmågan vara nedsatt. Försiktighet rekommenderas, särskilt i början av behandlingen.

4.8 Biverkningar

a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligast rapporterade biverkningarna under behandling med perindopril och amlodipin separat är: ödem, sömnhet, yrsel, huvudvärk (särskilt i början av behandlingen), dysgeusi, parestesier, synrubbningar (inklusive dubbelseende), tinnitus, vertigo, palpitationer, rodnad, hypotoni (och effekter relaterade till hypotoni), dyspné, hosta, buksmärta, illamående, kräkningar, dyspepsi, förändrade tarmvanor, diarré, förstoppning, klåda, utslag, exantem, ledsvullnad (ankelsvullnad), muskeltkramp, trötthet, asteni.

b. Tabell över biverkningar:

Följande biverkningar har observerats under användning av perindopril eller amlodipin separat och följer MedDRA-klassificering av organsystem och ordnas enligt följande frekvenser:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningar ordnade efter minskande allvarlighetsgrad.

| MedDRA-systemets organklassificering | Biverkningar | Frekvens | |
|---|--|------------------|------------------|
| | | Amlodipin | Perindopril |
| Infektioner och infestationer | Rinit | Mindre vanliga | Mycket sällsynta |
| Blodet och lymfsystemet | Eosinofili | - | Mindre vanliga* |
| | Leukopeni/neutropeni (se avsnitt 4.4) | Mycket sällsynta | Mycket sällsynta |
| | Agranulocytos eller pancytopeni (se avsnitt 4.4) | - | Mycket sällsynta |
| | Trombocytopeni (se avsnitt 4.4) | Mycket sällsynta | Mycket sällsynta |
| | Hemolytisk anemi hos patienter med en medfödd brist på G-6PDH (se avsnitt 4.4) | - | Mycket sällsynta |
| Immunsystemet | Överkänslighet | Mycket sällsynta | Mindre vanliga |
| Endokrina systemet | Inadekvat ADH-sekretion (SIADH) | - | Sällsynta |
| Metabolism och nutrition | Hypoglykemi (se avsnitt 4.4 och 4.5) | - | Mindre vanliga* |
| | Hyperkalemi, som är reversibel vid avbrott i behandlingen (se avsnitt 4.4) | - | Mindre vanliga* |
| | Hyponatremi | - | Mindre vanliga* |
| | Hyperglykemi | Mycket sällsynta | - |
| Psykiska störningar | Insomnia | Mindre vanliga | - |
| | Humörsvägningar (inklusive ångest) | Mindre vanliga | Mindre vanliga |
| | Depression | Mindre vanliga | Mindre vanliga |
| | Sömnstörningar | - | Mindre vanliga |
| Centrala och perifera nervsystemet | Sömnighet (särskilt i början av behandlingen) | Vanliga | - |
| | Yrsel (särskilt i början av behandlingen) | Vanliga | Vanliga |
| | Huvudvärk (särskilt i början av behandlingen) | Vanliga | Vanliga |
| | Dysgeusi | Mindre vanliga | Vanliga |
| | Tremor | Mindre vanliga | - |
| | Hypestesi | Mindre vanliga | - |
| | Parestesi | Mindre vanliga | Vanliga |
| | Svimning | Mindre vanliga | Mindre vanliga |
| | Förvirring | Sällsynta | Mycket sällsynta |
| Hypertoni | Mycket sällsynta | - | |

| | | | |
|---|--|---------------------|---------------------|
| | Perifer neuropati | Mycket sällsynta | - |
| | Cerebrovaskulär händelse, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4) | - | Mycket sällsynta |
| | Extrapyramidal störning | Ingen känd frekvens | - |
| Ögon | Synrubbingar | Vanliga | Vanliga |
| | Dubbelseende | Vanliga | - |
| Öron och balansorgan | Tinnitus | Mindre vanliga | Vanliga |
| | Vertigo | - | Vanliga |
| Hjärtat | Palpitationer | Vanliga | Mindre vanliga* |
| | Takykardi | - | Mindre vanliga* |
| | Angina pectoris (se avsnitt 4.4) | - | Mycket sällsynta |
| | Myokardinfarkt, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4) | Mycket sällsynta | Mycket sällsynta |
| | Arytmi (inklusive bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer) | Mindre vanliga | Mycket sällsynta |
| Blodkärl | Rodnad | Vanliga | Sällsynta |
| | Hypotoni (och effekter relaterade till hypotoni) | Mindre vanliga | Vanliga |
| | Vaskulit | Mycket sällsynta | Mindre vanliga* |
| | Raynaud's fenomen | - | Ingen känd frekvens |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Dyspné | Vanliga | Vanliga |
| | Hosta | Mindre vanliga | Vanliga |
| | Bronkospasm | - | Mindre vanliga |
| | Eosinofil pneumoni | - | Mycket sällsynta |
| Magtarmkanalen | Tandköttshyperplasi | Mycket sällsynta | - |
| | Buksmärta | Vanliga | Vanliga |
| | Illamående | Vanliga | Vanliga |
| | Kräkningar | Mindre vanliga | Vanliga |
| | Dyspepsi | Vanliga | Vanliga |
| | Förändrade tarmvanor | Vanliga | - |
| | Muntorrhet | Mindre vanliga | Mindre vanliga |
| | Diarré | Vanliga | Vanliga |
| | Förstoppning | Vanliga | Vanliga |
| | Pankreatit | Mycket sällsynta | Mycket sällsynta |
| Gastrit | Mycket sällsynta | - | |
| Lever och gallvägar | Hepatit, gulsot | Mycket sällsynta | - |
| | Hepatit, antingen cytolytisk eller kolestatisk (se avsnitt 4.4) | - | Mycket sällsynta |
| | Förhöjda leverenzymmer (oftast förenligt med kolestas) | Mycket sällsynta | - |

| | | | |
|---|---|---------------------|------------------|
| Hud och subkutan vävnad | Quinckes ödem | Mycket sällsynta | - |
| | Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, slemhinnor, tunga, glottis och/eller larynx (se avsnitt 4.4) | Mycket sällsynta | Mindre vanliga |
| | Erythema multiforme | Mycket sällsynta | Mycket sällsynta |
| | Alopeeci | Mindre vanliga | - |
| | Purpura | Mindre vanliga | - |
| | Hudmissfärgningar | Mindre vanliga | - |
| | Hyperhidros | Mindre vanliga | Mindre vanliga |
| | Klåda | Mindre vanliga | Vanliga |
| | Hudutslag, exantem | Mindre vanliga | Vanliga |
| | Urtikaria (se avsnitt 4.4) | Mindre vanliga | Mindre vanliga |
| | Ljuskänslighetsreaktioner | Mycket sällsynta | Mindre vanliga* |
| | Pemfigoid | - | Mindre vanliga* |
| | Förvärring av psoriasis | - | Sällsynta |
| | Stevens-Johnsons syndrome | Mycket sällsynta | - |
| | Exfoliativ dermatit | Mycket sällsynta | - |
| | Toxisk epidermal nekrolys | Ingen känd frekvens | - |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Ledsvullnad (ankelsvullnad) | Vanliga | - |
| | Artralgi | Mindre vanliga | Mindre vanliga* |
| | Myalgi | Mindre vanliga | Mindre vanliga* |
| | Muskelkramper | Vanliga | Vanliga |
| | Ryggsmärter | Mindre vanliga | - |
| Njurar och urinvägar | Miktionsstörningar, nokturi, pollakiuri | Mindre vanliga | - |
| | Nedsatt njurfunktion | - | Mindre vanliga |
| | Akut njursvikt | - | Sällsynta |
| | Anuri/oliguri | - | Sällsynta* |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | Erektill dysfunktion | Mindre vanliga | Mindre vanliga |
| | Gynekomasti | Mindre vanliga | - |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Ödem | Mycket vanliga | - |
| | Perifert ödem | - | Mindre vanliga* |
| | Trötthet | Vanliga | - |
| | Bröstmärter | Mindre vanliga | Mindre vanliga* |
| | Asteni | Vanliga | Vanliga |
| | Värk | Mindre vanliga | - |
| | Sjukdomskänsla | Mindre vanliga | Mindre vanliga* |
| | Feber | - | Mindre vanliga* |
| Undersökningar | Viktökning, viktninskning | Mindre vanliga | - |
| | Ökningar av blodurea | - | Mindre vanliga* |
| | Ökningar av blodkreatinin | - | Mindre vanliga* |
| | Förhöjning av blodbilirubin | - | Sällsynta |
| | Förhöjning av leverenzzymer | - | Sällsynta |
| | Sänkning av hemoglobin och sänkning av hematokrit | - | Mycket sällsynta |
| Skador och förgiftningar och | Fall | - | Mindre vanliga* |

| | | | |
|---------------------------|--|--|--|
| behandlingskomplikationer | | | |
|---------------------------|--|--|--|

* *Frekvensen är beräknad från spontanrapportering av biverkningar i kliniska prövningar*

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen information om överdosering av Perindopril/Amlodipin Krka hos människa.

För amlodipin är erfarenheterna av avsiktlig överdosering hos människa begränsad.

Symtom: Tillgängliga data tyder på att kraftig överdosering kan ge uttalad perifer vasodilatation och eventuellt reflexutlöst takykardi. Utpräglad och troligtvis förlängd systemisk hypotoni som övergår till chock, även med dödlig utgång har rapporterats.

I sällsynta fall har icke-kardiogent lungödem rapporterats som en konsekvens av överdosering av amlodipin, detta kan manifesteras med fördröjd uppkomst (24–48 timmar efter intag) och kräva ventilationsstöd. Tidiga återupplivningsåtgärder (inklusive övervåtskning) för att bibehålla perfusion och hjärtminutvolym kan vara utlösande faktorer.

Behandling: Kliniskt signifikant hypotoni på grund av överdosering av amlodipin kräver aktivt kardiovaskulärt stöd med frekvent övervakning av hjärt- och andningsfunktion, extremiteterna i högläge och övervakning av cirkulerande blodvolym och urinproduktion.

En vasokonstriktor kan bidra till att återställa käriltonus och blodtryck, förutsatt att användningen inte är kontraindicerad. Intravenöst kalciumglukonat kan bidra till att motverka effekterna av kalciumkanalblockad.

Ventrikelsköljning kan vara värdefullt i en del fall. Hos friska frivilliga försökspersoner har administrering av aktivt kol i upp till 2 timmar efter administrering av 10 mg amlodipin visats minska absorptions hastigheten för amlodipin.

Eftersom amlodipin i stor utsträckning är proteinbundet gör dialys sannolikt ingen nytta.

För perindopril är begränsade data tillgängliga från överdosering hos människor. Symtom förknippade med överdosering av ACE-hämmare kan inkludera hypotoni, cirkulatorisk chock, elektrolytstörningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, hjärtklappning, bradykardi, yrsel, oro och hosta.

Den rekommenderade behandlingen vid överdosering är intravenös infusion av isotonisk natriumkloridlösning. Om hypotoni inträffar skall patienten placeras i chockläge. Om tillgängligt, kan behandling med angiotensin II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer också övervägas. Perindopril kan avlägsnas från den systemiska cirkulationen genom hemodialys (se avsnitt 4.4). Pacemakerbehandling är indicerad för behandlingsresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer ska övervakas kontinuerligt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar renin-angiotensinsystemet, ACE-hämmare och kalciumkanalblockerare, ATC-kod: C09BB04.

Perindopril

Verkiningsmekanism

Perindopril är en hämmare av det enzym som konverterar angiotensin I till angiotensin II (Angiotensin Converting Enzyme, ACE). Det konverterande enzymet, eller kinas, är ett exopeptidas som tillåter konvertering av angiotensin I till vasokonstriktorn angiotensin II, såväl som nedbrytning av vasodilatorn bradykinin till en inaktiv heptapeptid. Hämmning av ACE resulterar i en reduktion av angiotensin II i plasma, vilket leder till ökad plasmareninaktivitet (genom hämmning av den negativa återkopplingen från reninfrisättningen) och reducerad utsöndring av aldosteron. Eftersom ACE inaktiverar bradykinin resulterar hämmning av ACE också i en ökad aktivitet av cirkulerande och lokala kallikrein-kininsystem (och således också aktivering av prostaglandinsystemet). Det är möjligt att denna mekanism bidrar till den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare och delvis är ansvarig för vissa av dess biverkningar (t.ex. hosta).

Perindopril verkar genom sin aktiva metabolit, perindoprilat. De andra metaboliterna visar ingen hämmning av ACE-aktivitet *in vitro*.

Klinisk effekt och säkerhet

Hypertoni:

Perindopril är aktiv i alla grader av hypertoni: mild, måttlig, svår; en reduktion av systoliskt och diastoliskt blodtryck i såväl rygggläge som stående har observerats.

Perindopril reducerar perifert vaskulärt motstånd vilket leder till blodtryckssänkning. En konsekvens av detta är ökat perifert blodflöde utan någon effekt på hjärtfrekvensen.

Renalt blodflöde ökar i allmänhet medan den glomerulära filtreringshastigheten (GFR) normalt är oförändrad.

Den antihypertensiva aktiviteten är maximal mellan 4 och 6 timmar efter en engångsdos och varar åtminstone 24 timmar: daleffekten är ungefär 87–100 % av toppeffekten.

Minskningen i blodtryck sker snabbt. I svarande patienter uppnås normalisering inom en månad och består utan förekomst av takyfylaxi.

Avbrytande av behandling leder inte till någon reboundeffekt.

Perindopril reducerar vänsterkammarhypertrofi.

Det har bekräftats att perindopril visar kärilvidgande egenskaper hos människa. Elasticiteten hos större artärer förbättras och media:lumen-kvoten minskar i små artärer.

Patienter med stabil kranskärlssjukdom:

EUROPA-studien var en internationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk multicenterstudie som pågick i 4 år. Tolv tusen tvåhundraarton (12 218) patienter över 18 år randomiserades till 8 mg perindopril-tert-butylamin (motsvarande 10 mg perindoprilarginin) (n = 6 110) eller placebo (n = 6 108). De deltagande patienterna hade fastställd kranskärlssjukdom men utan kliniska tecken på hjärtsvikt. Sammantaget hade 90 % av patienterna genomgått en hjärtinfarkt och/eller revaskulariserande behandling. De flesta patienterna fick studiemedicineringen som tillägg till konventionell behandling med trombocythämmare, lipidsänkande medel och betablockerare. Det primära effektmåttet var kombinationen av kardiovaskulär mortalitet, icke dödlig hjärtinfarkt och/eller hjärtstillestånd med framgångsrik återupplivning.

Behandling med 8 mg perindopril-tert-butylamin (motsvarande 10 mg perindoprilarginin) en gång dagligen resulterade i en signifikant absolut riskreduktion av det primära effektmåttet med 1,9 % (relativ riskreduktion på 20 %, 95 % KI [9,4; 28,6] – $p < 0,001$). Hos patienter med tidigare hjärtinfarkt och/eller revaskularisering observerades en absolut riskreduktion på 2,2 % motsvarande en RRR på 22,4 % (95 % KI [12,0; 31,6] – $p < 0,001$) för det primära effektmåttet, vid jämförelse med placebo.

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

Data från kliniska prövningar gällande dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS):

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi. Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra, är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid på grund av en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

Amlodipin

Verkningsmekanism

Amlodipin är en kalciumjonhämmare i dihydropyridingruppen (långsam kanalblockerare eller kalciumjonantagonist) och hämmar det transmembrana flödet av kalciumjoner till glatt muskulatur i hjärta och kärl.

Mekanismen bakom amlodipins antihypertensiva effekt är en direkt relaxerande effekt på kärlets glatta muskulatur. Den exakta mekanismen med vilken amlodipin lindrar angina är inte helt klargjord men amlodipin minskar den totala ischemiska belastningen genom följande två mekanismer:

- Amlodipin vidgar perifera arterioler och minskar därmed det totala perifera motståndet (afterload) mot vilket hjärtat arbetar. Eftersom hjärtfrekvensen inte påverkas medför denna minskade belastning på hjärtat att myokardiets energiförbrukning och syrebehov minskar.
- Amlodipin verkar troligen också genom att dilatara de stora koronarkärlen och hjärtats arterioler, såväl i normala som ischemiska områden. Denna dilatation ökar syretillförseln till myokardiet hos patienter med koronarkärlsspasm (Prinzmetals angina eller variantangina).

Hos patienter med hypertoni ger en daglig dos kliniskt signifikant lägre blodtryck under hela dygnet i såväl liggande som stående. På grund av sin långsamt insättande verkan orsakar amlodipin inte akut hypotoni.

Klinisk effekt och säkerhet

Hos patienter med angina ökar administrering av amlodipin en gång dagligen total arbetsförmåga, fördröjer anginaattacker och ger längre tid till 1 mm ST-sänkning. Detta minskar både frekvensen av anginaattacker och nitroglycerinkonsumtionen.

Amlodipin har inte satts i samband med några negativa metaboliska effekter eller förändring av plasmalipider och är lämplig för patienter med astma, diabetes och gikt.

Behandling av patienter med kranskärslsjukdom (CAD):

Amlodipins effektivitet för att förhindra kliniska händelser hos patienter med kranskärslsjukdom (CAD) har utvärderats i en oberoende, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med 1 997 patienter; Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). Av dessa patienter blev 663 behandlade med amlodipin 5–10 mg, 673 patienter blev behandlade med enalapril 10–20 mg, och 655 patienter behandlades med placebo, förutom standardbehandling med statiner, betablockerare, diuretika och acetylsalicylsyra, under 2 år. De viktigaste resultaten redovisas i tabell 1. Resultatet visar att amlodipinbehandling gav färre sjukhusinläggningar på grund av angina och färre revaskulariseringgrepp hos patienter med CAD.

Tabell 1. Incidensen för signifikanta kliniska resultat i CAMELOT

| Resultat | Frekvens kardiovaskulära händelser, Antal (%) | | | Amlodipin vs. Placebo | |
|--------------------------------------|--|---------------|------------|-------------------------------|-------------|
| | Amlodipin | Placebo | Enalapril | Risikförhållande (95 % CI) | P- värde |
| <u>Primärt effektmått</u> | | | | | |
| Kardiovaskulära biverkningar | 110 (16,6) | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54- 0,88) | 0,003 |
| <u>Enskilda komponenter</u> | | | | | |
| Koronar revaskularisering | 78 (11,8) | 103 (15,7) | 95 (14,1) | 0,73 (0,54- 0,98) | 0,03 |
| Sjukhusinläggning på grund av angina | 51 (7,7) | 84 (12,8) | 86 (12,8) | 0,58 (0,41- 0,82) | 0,002 |
| Icke-fatal hjärtinfarkt | 14 (2,1) | 19 (2,9) | 11 (1,6) | 0,73 (0,37- 1,46) | 0,37 |
| Stroke eller TIA | 6 (0,9) | 12 (1,8) | 8 (1,2) | 0,50 (0,19- 1,32) | 0,15 |
| Kardiovaskulär död | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 5 (0,7) | 2,46 (0,48- 12,7) | 0,27 |
| Sjukhusinläggning pga hjärtsvikt | 3 (0,5) | 5 (0,8) | 4 (0,6) | 0,59 (0,14- 2,47) | 0,46 |
| Återupplivning efter hjärtstopp | 0 | 4 (0,6) | 1 (0,1) | Ej tillämpl. | 0,04 |
| Nydebuterad perifer kärlsjukdom | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 8 (1,2) | 2,6 (0,50-13,4) | 0,24 |

Förkortningar: CI, konfidensintervall; TIA, transitorisk ischemisk attack.

Behandling av patienter med hjärtsvikt:

Kontrollerade kliniska studier avseende hemodynamik och arbetsförmåga på patienter med hjärtsvikt NYHA-klass II-IV visade att amlodipin inte ledde till någon klinisk försämring uppmätt som arbetsförmåga, vänsterkammarejektionsfraktion och klinisk symtombild.

En placebokontrollerad studie (PRAISE) utformad för att utvärdera patienter med hjärtsvikt NYHA-klass III-IV och som behandlades med digoxin, diuretika och ACE-hämmare visade att amlodipin inte ledde till ökad mortalitetsrisk eller kombinerad mortalitets-morbiditetsrisk vid hjärtsvikt.

Den totala kardiovaskulära mortaliteten påverkades inte av amlodipin i en uppföljande placebokontrollerad långtidsstudie (PRAISE-2) av amlodipin på patienter med hjärtsvikt NYHA-klass III-IV utan kliniska symtom och objektiva fynd som tydde på underliggande ischemisk sjukdom, på stabila doser av ACE-hämmare, digitalis och diuretika. I denna population observerades ett samband mellan amlodipin och ökat antal rapporter om lungödem.

Behandling för prevention av hjärtattack (ALLHAT-prövningen):

I en randomiserad, dubbelblind morbiditet-mortalitetsstudie kallad Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) jämfördes nyare läkemedelsbehandlingar: amlodipin 2,5–10 mg/dag (kalciumkanalblockerare) eller lisinopril 10–40 mg/dag (ACE-hämmare) som första linjens behandlingar med tiaziddiuretikum, klortalidon 12,5–25 mg/dag vid lindrig till måttlig hypertoni.

Totalt 33 357 hypertensiva patienter i ålder 55 år och äldre randomiserades och följdes under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna uppvisade minst ytterligare en riskfaktor för kranskärlssjukdom, så som tidigare hjärtinfarkt eller stroke > 6 månader före studiestarten eller annan dokumenterad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (totalt 51,5 %), typ 2 diabetes (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), vänsterkammarrhypertrofi fastställd med EKG eller ekokardiografi (20,9 %), pågående cigarettökning (21,9 %).

Primärt effektmått var en kombination av fatal kranskärlssjukdom eller icke-fatal hjärtinfarkt. Man såg ingen signifikant skillnad i primärt effektmått mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling: relativ risk (RR) 0,98, 95 % KI (0,90 – 1,07) $p = 0,65$. Bland de sekundära effektmåtten var incidensen av hjärtsvikt (en komponent i det kombinerade kardiovaskulära effektmåttet) signifikant högre i amlodipingruppen än i klortalidongruppen (10,2 % mot 7,7 %, RR 1,38, 95 % KI [1,25 – 1,52] $p < 0,001$). Däremot sågs ingen signifikant skillnad i total mortalitet mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling, RR 0,96 (95 % KI [0,89 – 1,02] $p = 0,20$).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hastigheten och omfattningen av absorptionen av perindopril och amlodipin från Perindopril/Amlodipin Krka är inte väsentligt annorlunda som när de administreras som enskilda doseringsformer.

Perindopril

Absorption

Efter oral administrering är absorptionen av perindopril snabb och maximal koncentrationen uppnås inom 1 timme. Perindopriils halveringstid i plasma är 1 timme.

Perindopril är en prodrug. Tjugosju procent av den administrerade dosen perindopril når blodbanan som den aktiva metaboliten perindoprilat. Förutom aktivt perindoprilat ger perindopril upphov till fem metaboliter, alla inaktiva. Perindoprilats maximala plasmakoncentration uppnås inom 3 till 4 timmar.

Eftersom intag av föda minskar omvandlingen från perindopril till perindoprilat och därmed biotillgängligheten, skall perindopril administreras oralt en gång dagligen, på morgonen före frukost.

Det har påvisats ett linjärt samband mellan dosen av perindopril och dess plasmaexponering.

Distribution

Distributionsvolymen för obundet perindoprilat är ungefär 0,2 l/kg. Proteinbindningen av perindoprilat till plasmaproteiner är 20 %, huvudsakligen till angiotensinkonverterande enzym, men bindningen är koncentrationsberoende.

Eliminering

Perindoprilat elimineras i urinen och den terminala halveringstiden för den obundna fraktionen är ungefär 17 timmar, vilket resulterar i steady state inom 4 dagar.

Äldre, Hjärtsvikt, Njursvikt

Eliminationen av perindoprilat är nedsatt hos äldre och även hos patienter med hjärt- eller njursvikt (se avsnitt 4.2). Därför kommer den medicinska uppföljningen bestå av frekvent monitorering av kreatinin och kalium.

Nedsatt leverfunktion

Dialysclearance av perindoprilat är motsvarande 70 ml/min.

Perindopriils kinetik är modifierad hos patienter med levercirros: leverclearance av modernmolekylen är reducerad till hälften. Mängden av perindoprilat som bildas är dock oförändrad och därför erfordras ingen dosanpassning (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Amlodipin

Absorption, distribution, plasmaproteinbindning

Amlodipin absorberas väl efter oral administrering av terapeutiska doser med maximal plasmakoncentration 6 – 12 timmar efter dosen. Absolut biotillgänglighet har beräknats till 64 – 80 %. Distributionsvolymen uppgår till cirka 21 l/kg. *In vitro*-studier har visat att ungefär 97,5 % av cirkulerande amlodipin är bundet till plasmaproteiner.

Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av födointag.

Metabolism/Eliminering

Terminal halveringstid i plasma är cirka 35 – 50 timmar och är konstant vid administrering en gång per dag. Amlodipin metaboliseras i hög utsträckning i levern till inaktiva metaboliter. Cirka 10 % av modersubstansen och 60 % av metaboliterna utsöndras via urinen.

Äldre

Tiden till maximal plasmakoncentration av amlodipin är jämförbar för äldre och yngre patienter. Clearance för amlodipin tenderar att vara lägre vilket leder till ökad AUC och halveringstid hos äldre patienter. Ökningarna av AUC och halveringstid hos patienter med kongestiv hjärtsvikt var förväntade för den undersökta åldersgruppen.

Nedsatt leverfunktion

Väldigt begränsad klinisk data finns tillgänglig för administrering av amlodipin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med leversvikt har en minskad clearance av amlodipin, vilket resulterar i längre halveringstid och högre AUC-värden på ungefär 40 – 60 %.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Perindopril

I de kroniska orala toxicitetsstudierna (på rått och apa) var målorganet njuren, med reversibel skada.

Ingen mutagenitet har observerats i *in vitro*- eller *in vivo*-studier.

Reproduktionstoxikologiska studier (på rått, mus, kanin och apa) visade inga tecken på embryotoxicitet eller teratogenitet. Hämmare av angiotensinkonverterande enzym har emellertid, som klass, visats inducera

ogynnsamma effekter på sen fosterutveckling. Dessa effekter resulterande i fosterdöd och medfödda effekter (njurlesjoner) hos gnagare och kanin: en ökning av peri- och postnatal mortalitet har också observerats. Fertiliteten försämrades inte hos han- eller honråttor.

Ingen karcinogenicitet har observerats i långtidsstudier på råttor och mus.

Amlodipin

Reproduktionstoxikologi

Reproduktionsstudier på råttor och mus har visat försenad förlossning, förlängt värkarbete och lägre överlevnad hos avkomman i doser som är runt 50 gånger större än maximal rekommenderad dos för människa räknat i mg/kg.

Nedsatt fertilitet

Man fann ingen effekt på fertiliteten hos råttor som behandlades med amlodipin (hanråttor under 64 dagar och honråttor under 14 dagar före parning) i doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger* den maximala rekommenderade dosen till människa på 10 mg beräknat på mg/m²). I en annan studie på råttor, där hanråttor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbart med en human dos baserad på mg/kg fann man minskade nivåer av follikelstimulerande hormon i plasma och testosteron, samt en minskning i spermadensitet och i antalet mogna spermater och Sertoliceller.

Carcinogenes, mutagenes

Inga tecken på karcinogenicitet kunde konstateras hos råttor och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som och för råttor två* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg baserat på mg/m²) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råttor.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

* Beräknat på en patientvikt på 50 kg

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumvätekarbonat
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Pregelatiniserad majsstärkelse
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

(OPA/Al/PVC//Alfolie) blister: 10, 30, 60, 90 och 100 tabletter i en kartong.

(OPA/Al/PVC//Alfolie) perforerade endosblister: 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1 och 100 x 1 tabletter i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

4 mg/ 5 mg: 34270

4 mg/ 10 mg: 34271

8 mg/ 5 mg: 34272

8 mg/ 10 mg: 34273

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18.7.2017

Datum för den senaste förnyelsen: 21.4.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

4.4.2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea www.fimea.fi.