

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viacoram 3,5 mg/2,5 mg tabletit  
[Viacoram 7 mg/5 mg tabletit]

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 2,378 mg perindopriilia, joka vastaa 3,5 mg perindopriiliarginiinia, ja 3,4675 mg amlodipiinibesilaattia, joka vastaa 2,5 mg amlodipiinia.

[Yksi tabletti sisältää 4,756 mg perindopriilia, joka vastaa 7 mg perindopriiliarginiinia, ja 6,935 mg amlodipiinibesilaattia, joka vastaa 5 mg amlodipiinia.]

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 31,62 mg laktoosimonohydraattia.


[Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 63,23 mg laktoosimonohydraattia.]

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, pyöreä tabletti, halkaisija 5 mm.

[Valkoinen, pyöreä tabletti, halkaisija 6 mm. Tabletin toiselle puolelle on kaiverrettu .]

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Viacoram on tarkoitettu essentiaalisen hypertension hoitoon aikuisille.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Suun kautta.

Viacoram 3,5 mg/2,5 mg on tarkoitettu ensilinjan hoidoksi arteriaalista hypertensiota sairastaville potilaille. Viacoramin suositeltu aloitusannos on 3,5 mg/2,5 mg kerran vuorokaudessa.

Aikaisintaan neljän hoitoviikon jälkeen annos voidaan suurentaa määrään 7 mg/5 mg kerran vuorokaudessa potilaalle, jonka verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan Viacoram 3,5 mg/2,5 mg -valmisteella.

## ***Erityisryhmät***

### *Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2)*

Viacoramia ei saa antaa potilaalle, jolla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) (ks. kohta 4.3).

Jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min), Viacoramin suositeltu aloitusannos on 3,5 mg/2,5 mg joka toinen päivä. Jos verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan, Viacoram-annos 3,5 mg/2,5 mg voidaan ottaa kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan tarvittaessa suurentaa, jos verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan. Tavanomaiseen lääketieteelliseen seurantaan kuuluu kreatiniini- ja kaliumpitoisuuden tarkkailu (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### *Maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)*

Varovaisuutta on noudatettava Viacoramin määräämisessä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavalle.

### *Iäkkäät potilaat (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)*

Viacoram on todettu tehokkaaksi ja turvalliseksi iäkkäille henkilöille. Hoito on aloitettava varoen potilaan munuaistoiminnan mukaan.

Hoidon aloittamisen jälkeen potilaan munuaistoiminta on tutkittava ennen annostuksen suurentamista, etenkin jos potilas on vähintään 75-vuotias. Tavanomaiseen lääketieteelliseen seurantaan on kuuluttava kreatiniini- ja kaliumpitoisuuksien tarkkailu.

### *Pediatriset potilaat*

Viacoramin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

## Antotapa

Viacoram-tabletti otetaan kerta-annoksena, mieluiten aamulla ja ennen ateriaa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, ACE:n estäjille, dihydropyridiinijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4)
- Aiemmin sairastettu angioedeema, joka liittyy aiempaan hoitoon ACE:n estäjillä
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Vaikea hypotensio
- Sokki, mukaan lukien kardiogeeninen sokki
- Vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esimerkiksi vaikea aorttastenoosi)
- Akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynaamisesti epävakaa sydämen vajaatoiminta
- Viacoram-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1)
- Kehonulkoiset hoidot, joissa veri joutuu kosketuksiin negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa (ks. kohta 4.5)
- Merkittävä molempien munuaisvaltimoiden ahtauma tai munuaisvaltimon ahtauma ainoassa toimivassa munuaisessa (ks. kohta 4.4).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Erityisvaroitukset

###### *Yliherkkyys/Angioedeema:*

Kasvojen, raajojen, huulten, limakalvojen, kielen, äänielinten ja/tai kurkunpään angioedeemaa on raportoitu ilmenneen harvoin ACE:n estäjähoitoa, myös perindopriilia, saaneille potilaille (ks. kohta 4.8). Näitä voi ilmetä missä hoidon vaiheessa tahansa. Tällaisissa tapauksissa Viacoram-hoito on lopetettava välittömästi ja aloitettava potilaan tilan seuranta, jota on jatkettava siihen saakka, kunnes oireet ovat täysin hävinneet. Tapauksissa, joissa turvotus on rajoittunut kasvojen ja huulten alueelle, oireet häviävät tavallisesti ilman hoitoa. Antihistamiineja voidaan kuitenkin antaa oireiden lievittämiseksi.

Kurkunpään turvotukseen liittyvä angioedeema voi johtaa kuolemaan. Kun turvotukseen liittyy kielen, äänielinten tai kurkunpään turvotus, joka todennäköisesti aiheuttaa ilmäteiden tukkeutumisen, tulee hätätoimenpiteisiin ryhtyä välittömästi. Näitä voivat olla adrenaliinin antaminen ja/tai potilaan hengitysteiden avoimena pitäminen. Potilasta tulisi seurata huolellisesti siihen saakka, kunnes kaikki oireet ovat täysin hävinneet pysyvästi.

Potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt angioedeemaa muutoin kuin ACE:n estäjien yhteydessä, angioedeeman riski Viacoramin käytön yhteydessä saattaa olla suurentunut (ks. kohta 4.3).

Suoliston angioedeemaa on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä. Näillä potilailla esiintyi vatsakivua (pahoinvoinnin tai oksentelun kanssa tai niitä ilman); joissakin tapauksissa tilaa ei edeltänyt kasvojen angioedeema, ja C-1-esteraasipitoisuudet olivat normaaleja. Angioedeema todettiin tutkimusmenetelmillä, kuten vatsa-alueen TT-kuvaus tai ultraäänitutkimus, tai kirurgiassa, ja oireet hävisivät, kun hoito ACE:n estäjällä lopetettiin. Suoliston angioedeema tulisi sisällyttää ACE:n estäjällä hoidetun potilaan vatsakivun erotusdiagnosiin (ks. kohta 4.8).

###### *Anafylaktoidiset reaktiot siedätyshoidon yhteydessä:*

ACE:n estäjähoidon aikana siedätyshoitoa (esim. pistiäisen myrkky) saaneilla potilailla on esiintynyt anafylaktoidisia reaktioita. Näillä samoilla potilailla vältyttiin yliherkkyysreaktioilta, kun hoito ACE:n estäjällä keskeytettiin väliaikaisesti, mutta reaktiot ilmaantuivat uudestaan tapauksissa, joissa hoito lääkeaineella aloitettiin vahingossa uudelleen.

###### *Neutropenia/agranulosytoosi/trombosytopenia/anemia:*

Neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa on raportoitu esiintyvän potilaissa, jotka ovat saaneet ACE:n estäjähoitoa. Neutropeniaa esiintyy harvoin potilaissa, joilla on normaali munuaisten toiminta eikä muita komplisoivia tekijöitä. Viacoramia tulisi käyttää erittäin varoen potilaille, joilla on sidekudostautiin liittyvä verisuonisairaus, immuunivastetta heikentävä hoito, allopurinoli- tai prokaiiniamidihoito tai jokin näiden komplisoivien tekijöiden yhdistelmä, varsinkin jos potilaalla on jo aikaisemmin diagnosoitu munuaisten vajaatoiminta. Joillekin näistä potilaista kehittyi vakava infektio, joihin voimakaskaan antibioottihoito ei joissakin tapauksissa tehonnut. Jos Viacoramia käytetään tällaisten potilaiden hoitoon, olisi suositeltavaa seurata säännöllisesti veren valkosolujen määrää ja potilaita tulisi neuvoa ilmoittamaan lääkärille, jos merkkejä infektiosta esiintyy (kuten kurkkukipu, kuume).

###### *Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) 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 estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

#### *Primaarinen aldosteronismi:*

Primaarista aldosteronismia sairastava ei yleensä vastaa reniini-angiotensiinijärjestelmän eston kautta verenpainetta alentaviin lääkkeisiin. Siksi tämän valmisteiden käyttöä ei suositella.

#### *Raskaus:*

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

#### *Käyttö munuaisten vajaatoimintapotilaille:*

Viacoramia ei saa antaa potilaalle, jolla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) (ks. kohta 4.3).

Jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min), Viacoramin suositeltu aloitusannos on 3,5 mg/2,5 mg joka toinen päivä (ks. kohta 4.2). Tällaisen potilaan tavanomaiseen lääketieteelliseen seurantaan on kuuluttava kreatiniini- ja kaliumpitoisuuksien tarkkailu (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Joillakin ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla, joilla on ollut molempien munuaisvaltimoiden ahtauma tai munuaisvaltimon ahtauma ainoassa toimivassa munuaisessa, on todettu veren ureapitoisuuden ja seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista, jotka korjaantuvat tavallisesti hoidon lopettamisen myötä. Pitoisuuksien suureneminen on erityisen todennäköistä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Jos potilaalla on myös renovaskulaarinen hypertensio, vaikean hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on suurentunut. Joillakin kohonnutta verenpainetta sairastavilla potilailla, joilla ei entuudestaan ole ollut ilmeistä munuaisverisuoniin liittyvää sairautta, on ilmennyt tavallisesti lievää ja ohimenevää veren urea- ja seerumin kreatiniinipitoisuuksien suurenemista, erityisesti perindopriilin ja diureetin samanaikaisessa annossa. Tätä ilmenee todennäköisemmin niillä potilailla, joilla on jo entuudestaan munuaisten vajaatoiminta.

Amlodipiinia voi käyttää munuaisten vajaatoimintapotilaille normaaliannoksina. Plasman amlodipiinipitoisuuden muutokset eivät korreloi munuaisten vajaatoiminnan asteen kanssa. Amlodipiini ei ole dialysoitavissa.

#### *Munuaissirre:*

Viacoramin käytöstä äskettäin munuaissirteen saaneille ei ole kokemusta, joten Viacoram-hoitoa ei suositella.

#### *Renovaskulaarinen hypertensio:*

ACE:n estäjähoito potilaalle, jolla on molempien munuaisvaltimoiden ahtauma tai munuaisvaltimon ahtauma ainoassa toimivassa munuaisessa, suurentaa hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riskiä (ks. kohta 4.3). Diureettihoido voi myötävaikuttaa asiaan. Munuaistoiminta saattaa vähentyä merkittävästi niin, että seerumin kreatiniinipitoisuus muuttuu vain vähän sellaisellakin potilaalla, jolla vain toinen munuaisvaltimo on ahtautunut.

#### *Käyttö maksan vajaatoimintapotilaille:*

ACE:n estäjähoitoon on harvoin liittynyt oireyhtymä, joka alkaa kolestaattisena keltaisuutena ja etenee fulminantiksi maksanekroosiksi ja (toisinaan) johtaa kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanismia ei

tunnetta. Jos Viacoramia käyttäville potilaille kehittyy keltatauti tai huomattavaa maksaentsyymipitoisuuden nousua, hoito ACE:n estäjillä on keskeytettävä ja potilasta on seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.8).

Amlodipiinin puoliintumisaika on pidentynyt ja AUC-arvot ovat suurentuneet maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elimistössä

#### *Käyttö iäkkäille:*

Iäkkään potilaan hoidon aloituksessa ja annostuksen suurentamisessa on oltava varovainen ja otettava huomioon munuaistoiminta.

Munuaistoiminta on tutkittava ennen annostuksen suurentamista. Siksi lääketieteelliseen seurantaan on kuuluttava kalium- ja kreatiinipitoisuuksien tarkkailu (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### *Käyttöön liittyvät varotoimet*

##### *Hypertensiivinen kriisi:*

Amlodipiinin turvallisuutta ja tehoa hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole varmistettu.

##### *Käyttö sydämen vajaatoimintapotilaille:*

Varovaisuutta on noudatettava sydämen vajaatoimintapotilaan hoidossa.

Varovaisuutta on noudatettava Viacoramin käytössä potilaalle, jolla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, koska amlodipiini saattaa suurentaa tulevien sydän- ja verisuonitapahtumien ja kuolleisuuden riskiä.

##### *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 volyymivajausta esimerkiksi diureettihoidon, suolarajoitusdieetin, dialyysin, ripulin tai oksentelun takia, tai joilla on vaikea reniiniiriippuvainen hypertensio (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Potilailta, joilla on oireisen hypotension suurentunut riski, tulisi verenpainetta, munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta seurata tarkasti Viacoram-hoidon aikana.

Sama tulisi ottaa huomioon, jos potilaalla on iskeeminen sydän- tai aivoverisuonisairaus, sillä liian voimakas verenpaineen lasku voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivoverisuonitapahtuman.

Jos potilaalla ilmenee hypotensiota, hänet on asetettava makuulle ja tarvittaessa tulee antaa laskimoon infuusiona 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta. Tilapäinen verenpaineen aleneminen ei ole hoidon jatkamisen este, sillä lisää annoksia voidaan yleensä antaa vaikeuksista, kun verenpaine on noussut nestetilavuuden lisääntyttyä.

##### *Aorta- ja mitraaliläpän stenoosi / hypertrofinen kardiomyopatia:*

ACE:n estäjiä on annettava varoen potilaille, joilla on mitraaliläpän stenoosi ja vasemman kammion ulosvirtauksen este, kuten aorttastenoosi tai hypertrofinen kardiomyopatia.

##### *Rotu:*

ACE:n estäjät aiheuttavat angioedeemaa muita yleisemmin mustaihoisille kuin ihonväriltään muunlaisille potilaille.

ACE:n estäjien verenpainetta alentava vaikutus voi olla heikompi mustaihoisissa potilaissa kuin ihonväriltään muunlaisissa potilaissa. Tämä saattaa johtua alhaisen reniinitason yleisyydestä mustaihoisilla verenpainepotilailla.

### *Yskä:*

Yskää on raportoitu Viacoramin käytön yhteydessä. Yskä on tyypillisesti kuivaa ja jatkuvaa, ja se häviää hoidon lopettamisen jälkeen. ACE:n estäjien aiheuttaman yskän mahdollisuus on syytä huomioida osana yskän erotusdiagnoosia.

### *Leikkaushoito/Anestesia:*

Potilaissa, joille tehdään suuri leikkaus tai jotka nukutetaan verenpainetta alentavalla anestesia-aineella, perindopriili voi estää reniinin kompensoivan vapautumisen aiheuttamaa angiotensiini II:n muodostumista. Viacoram 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. Hyperkalemian kehittymisen riskitekijöitä esiintyy potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, heikentyvä munuaisten toiminta, korkea ikä (> 70 vuotta), diabetes mellitus, samanaikaisia tapahtumia, kuten erityisesti kuivuma, akuutti sydämen dekompenzaatio, metabolinen asidoosi, samanaikainen kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi joko yksinään tai yhdessä käytettynä), kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden käyttö, tai potilailla, jotka käyttävät seerumin kaliumpitoisuuden kohoamiseen liittyviä lääkkeitä (esim. hepariini; muut ACE:n estäjät; angiotensiini II:n reseptorin salpaajat; asetyylisalisyylihappo  $\geq 3$  g/vrk; COX-2-estäjät ja ei-selektiiviset tulehduskipulääkkeet; immuunisalpaajat, kuten siklosporiini tai takrolimuusi; trimetopriimi). Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden käyttö voi johtaa huomattavaan seerumin kaliumpitoisuuden kohoamiseen, erityisesti munuaisten vajaatoimintapotilailla. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, joskus jopa kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. Mikäli Viacoramin ja edellä mainittujen valmisteiden samanaikainen käyttö katsotaan välttämättömäksi, tulee noudattaa varovaisuutta ja seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata säännöllisesti (ks. kohta 4.5).

### *Diabetespotilaat:*

Suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä tai insuliinia saavien diabetespotilaiden verensokeritasoa tulee seurata tarkoin ensimmäisen hoitokuukauden aikana Viacoram-hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

### *Kaliumia säästävät lääkkeet, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolankorvikkeet:*

Viacoramin ja kaliumia säästävien lääkeaineiden, kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

### *Apuaineet:*

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia. Tämä lääkevalmiste ei sovi potilaalle, jolla on perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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).

### **Hyperkalemiaa aiheuttavat lääkkeet:**

Jotkut lääkkeet tai lääkeluokat saattavat lisätä hyperkalemian esiintyvyyttä: aliskireeni, kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II:n reseptorin salpaajat, tulehduskipulääkkeet, hepariinit, immuniteettia lamaavat lääkeaineet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriimi. Näiden lääkkeiden ja Viacoramin yhdistelmä lisää hyperkalemian riskiä.

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

**Aliskireeni:**

Diabetesta tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hyperkalemian, munuaisten toiminnan heikkenemisen, kardiovaskulaarisairastuvuuden ja -kuolleisuuden riski on lisääntynyt.

**Kehonulkoiset hoidot:**

Kehonulkoiset hoidot, joissa veri joutuu kosketuksiin negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa, kuten dialyysi tai hemofiltratio tiettyjen high-flux-kalvojen (esim. polyakrylonitriilikalvojen) avulla ja LDL-afereesi dekstraanisulfaatin avulla, suurentavat vaikeiden anafylaktoidisten reaktioiden riskiä (ks. kohta 4.3). Jos tällainen hoito on tarpeen, on harkittava toisenlaisen dialyysikalvon tai toiseen lääkeaineryhmään kuuluvan verenpainelääkkeen käyttöä.

**Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4):**

**Estramustiini:**

Lisääntynyt haittavaikutusten vaara, kuten angioneuroottinen edeema (angioedeema).

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

Hyperkalemia (mahdollisesti kuolemaan johtava), erityisesti munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (additiiviset hyperkaleemiset vaikutukset). ACE:n estäjiin ei saa yhdistää hyperkaleemisia aineita muulloin kuin hypokalemiassa.

Näiden käyttöä samanaikaisesti Viacoramin 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 ja litiumin samanaikaisen käytön seurauksena on raportoitu reversiibeliä seerumin litiumtason nousua ja litiummyrkytystä. Viacoramin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella, mutta mikäli yhdistelmä katsotaan välttämättömäksi, tulee seerumin litiumtasoa seurata huolellisesti (ks. kohta 4.4).

**Dantroleeni (infuusio):**

Kun eläimille annetaan verapamiilia ja laskimonsisäistä dantroleenia, hyperkalemian yhteydessä havaitaan kuolemaan johtavaa kammiovärinää ja verenkiertokollapsi. Hyperkalemian riskin vuoksi suositellaan välttämään kalsiuminestäjä amlodipiinia sisältävän Viacoramin samanaikaista antoa potilaalle, joka on altis malignille hypertermialle tai joka tarvitsee hoitoa maligniin hypertermiaan.

**Erityistä 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.

**Baklofeeni:**

Verenpainetta alentavan vaikutuksen lisääntyminen. Verenpainetta on tarkkailtava ja verenpainelääkkeen annostusta muutettava tarvittaessa.

#### 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 Viacoram-hoidon aloittamista.

Arteriaalisessa hypertensiossa, jossa aiempi diureettihoito on saattanut aiheuttaa neste- ja/tai suolavajaus, diureettihoito on lopetettava ennen Viacoram-hoidon aloitusta, minkä jälkeen kaliumia säästämättömän diureetin käyttö voidaan aloittaa uudelleen.

Munuaistoimintaa (kreatiniinitasoja) on aina seurattava Viacoram-hoidon 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 olemassa mahdollisesti kuolemaan johtavan hyperkalemian riski, erityisesti poikettaessa näiden lääkkeiden yhteiskäyttöä koskevista suosituksista.

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

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

#### Non-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAID), mukaan lukien asetyylisalisyylihappo annoksella $\geq 3$ g/päivä:

Kun ACE:n estäjiä käytetään samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden (eli asetyylisalisyylihappo tulehdusta ehkäisevillä annoksilla, COX-2-estäjät ja ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet) kanssa, voi niiden verenpainetta laskeva vaikutus heikentyä. Viacoramin ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä, mikä voi ilmetä munuaisten akuuttina vajaatoimintana ja seerumin kaliumpitoisuuden nousuna erityisesti potilailla, joilla on jo aikaisemmin todettu munuaisten vajaatoiminta. Yhdistelmää tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäille potilaille. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä tulisi huolehtia, ja munuaisten toiminnan seuranta tulisi harkita samanaikaisen hoidon aloituksen jälkeen ja säännöllisesti hoidon aikana.

#### CYP3A4:n induktorit:

CYP3A4:n induktorien vaikutuksesta amlodipiiniin ei ole tietoa. CYP3A4:n induktorien (esim. rifampisiini, mäkikuisman [*Hypericum perforatum*]) samanaikainen käyttö saattaa pienentää amlodipiinin pitoisuutta plasmassa. Viacoramin käytössä yhdessä CYP3A4:n induktorien kanssa on oltava varovainen.

#### CYP3A4:n estäjät:

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



**Jonkinasteista varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:**

Verenpainetta laskevat (kuten beetasalpaajat) ja verisuonia laajentavat lääkkeet:

Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö Viacoramin kanssa voi lisätä Viacoramin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Samanaikainen nitroglyseriinin, muiden nitraattien tai muiden verisuonia laajentavien valmisteiden käyttö voi alentaa verenpainetta edelleen, joten tällaiseen hoitoon on suhtauduttava varoen.

Gliptiinit (linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, vildagliptiini):

Samanaikaista ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla on suurentunut angioedeeman riski, koska gliptiini vähentää dipeptidyylipeptidaasi IV:n (DPP-IV) aktiivisuutta.

Trisykliset masennuslääkkeet/psykoosilääkkeet/anestesia-aineet:

Tiettyjen anestesia-aineiden, trisyklisten masennuslääkkeiden ja psykoosilääkkeiden samanaikainen käyttö Viacoramin kanssa voi alentaa verenpainetta edelleen.

Sympatomimeetit:

Sympatomimeetit voivat heikentää Viacoramin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Kortikosteroidit, tetrakosaktidi:

Verenpainetta alentavan vaikutuksen heikkeneminen (kortikosteroidien aiheuttama suola- ja nesteretentio).

Alfasalpaajat (pratsosiini, alfutsosiini, doksatsosiini, tamsulosiini, teratsosiini):

Verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistuminen ja ortostaattisen hypotension riskin suureneminen.

Amifostiini:

Saattaa voimistaa amlodipiinin 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.

Greippi:

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

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Ottaen huomioon yhdistelmävalmisteen erillisten ainesosien vaikutukset raskauteen ja rintaruokintaan, Viacoram-valmistetta ei suositella käytettäväksi ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Viacoram-valmisteen käyttö on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Viacoram-valmistetta ei suositella käytettäväksi rintaruokinnan aikana. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Viacoram-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, perindopriilin käyttöä ei suositella ja rintaruokinnan aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa.

##### Amlodipiiniin liittyvät:

Ei tiedetä, erittykö amlodipiini ihmisen rintamaitoon. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko amlodipiinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja amlodipiinihoidosta koituvat hyödyt äidille.

#### **Hedelmällisyys:**

##### Perindopriiliin liittyvät:

Ei vaikutusta lisääntymiskykyyn eikä hedelmällisyyteen.

##### 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 koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia Viacoram-valmisteeseen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Perindopriililla ja amlodipiinilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos potilaalla esiintyy heitehuimausta, päänsärkyä, uupumusta, väsymystä tai pahoinvointia, reaktiokyky saattaa olla heikentynyt.

Varovaisuutta suositellaan etenkin Viacoram-hoidon alussa.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto:

Viacoramin turvallisuutta on arvioitu 6 kuukauden kontrolloidussa tutkimuksessa, jonka 1 771 potilaasta Viacoramia sai 887; 6 kuukauden kontrolloidussa tutkimuksessa, jonka 837 potilaasta Viacoramia sai 279, sekä 8 viikon lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jonka 1 581 potilaasta Viacoramia sai 249.

Tällä yhdistelmävalmisteella ei havaittu näissä kliinisissä tutkimuksissa merkittäviä uusia haittavaikutuksia verrattuna valmisteen yksittäisten ainesosien tunnettuihin vaikutuksiin.

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin haittavaikutuksina eniten heitehuimausta, yskää ja edeemaa.

Seuraavassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset, joita Viacoramin sisältämällä lääkeaineilla (perindopriili ja amlodipiini) on aiemmin ilmoitettu yksinään kliinisten tutkimusten aikana ja/tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen, koska näitä haittoja saattaa ilmetä myös yhdistelmävalmisteen käytön aikana.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista:

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu sekä Viacoram-hoidon aikana että joko pelkän perindopriili- tai amlodipiinihoidon aikana. Haittavaikutukset on esitetty erikseen kummallekin lääkeaineelle ja 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 arviointiin).

MedDRA Elinluokka	Haittavaikutukset	Yleisyys		
		Viacoram (Perindopriili/Amlodipiini)	Amlodipiini	Perindopriili
<b>Infektiot</b>	Riniitti	-	Melko harvinaiset	Hyvin harvinaiset
<b>Veri ja imukudos</b>	Eosinofilia	-	-	Melko harvinaiset*
	Leukopenia/neutropenia (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
	Agranulosytoosi tai pansytopenia (ks. kohta 4.4)	-	-	Hyvin harvinaiset
	Trombosytopenia (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
	Hemolyyttinen anemia potilailla, joilla on synnynnäinen G-6PDH-puutos (ks. kohta 4.4)	-	-	Hyvin harvinaiset
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Yliherkkyys	-	Hyvin harvinaiset	Melko harvinaiset
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Hyperkalemia (ks. kohta 4.4)	Melko harvinaiset	-	Melko harvinaiset*
	Hyperglykemia	Melko harvinaiset	Hyvin harvinaiset	-
	Hyponatremia	-	-	Melko harvinaiset*

MedDRA Elinluokka	Haittavaikutukset	Yleisyys		
		Viacoram (Perindopriili/Amlodipiini)	Amlodipiini	Perindopriili
	Hypoglykemia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	-	-	Melko harvinaiset*
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Mielialan muutokset (ahdistuneisuus mukaan lukien)	-	Melko harvinaiset	Melko harvinaiset
	Unettomuus	-	Melko harvinaiset	-
	Masennus	-	Melko harvinaiset	-
	Unihäiriöt	-	-	Melko harvinaiset
	Sekavuus		Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
<b>Hermosto</b>	Heitehuimaus (etenkin hoidon alussa)	Yleiset	Yleiset	Yleiset
	Päänsärky (etenkin hoidon alussa)	-	Yleiset	Yleiset
	Uneliaisuus (etenkin hoidon alussa)	-	Yleiset	Melko harvinaiset*
	Dysgeusia	-	Melko harvinaiset	Yleiset
	Parestesia		Melko harvinaiset	Yleiset
	Pyörtyminen	-	Melko harvinaiset	Melko harvinaiset*
	Hypoestesia	-	Melko harvinaiset	-
	Vapina	-	Melko harvinaiset	-
	Hypertonia	-	Hyvin harvinaiset	-
	Perifeerinen neuropatia	-	Hyvin harvinaiset	-
	Aivoverisuonitapahtuma, jonka syynä saattaa olla liiallinen hypotensio, potilailla, joilla riski on suurentunut (ks. kohta 4.4)	-	-	Hyvin harvinaiset
	Ekstrapyramidaalinen häiriö (ekstrapyramidaalinen oireyhtymä)	-	Tuntematon	-
<b>Silmät</b>	Näköhäiriöt (kahtena näkeminen mukaan lukien)	-	Melko harvinaiset	Yleiset
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Tinnitus	-	Melko harvinaiset	Yleiset
	Kiertohuimaus	-	-	Yleiset
<b>Sydän</b>	Sydämentykytykset	-	Yleiset	Melko harvinaiset*
	Takykardia	-	-	Melko harvinaiset*
	Angina pectoris	-	-	Hyvin harvinaiset
	Sydäninfarkti, mahdollisesti liiallisen hypotension seurauksena potilailla, joilla riski on suurentunut (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
	Rytmihäiriö (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä)	-	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
<b>Verisuonisto</b>	Punoitus	-	Yleiset	-
	Hypotensio (ja hypotensioon liittyvät vaikutukset)	-	Melko harvinaiset	Yleiset

MedDRA Elinluokka	Haittavaikutukset	Yleisyys		
		Viacoram (Perindopriili/ Amlodipiini)	Amlodipiini	Perindopriili
	Vaskuliitti	-	Hyvin harvinaiset	Melko harvinaiset*
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Yskä	Yleiset	Hyvin harvinaiset	Yleiset
	Hengenahdistus	-	Melko harvinaiset	Yleiset
	Bronkospasmi	-	-	Melko harvinaiset
	Eosinofiilinen pneumonia	-	-	Hyvin harvinaiset
<b>Ruoansulatuseli- mistö</b>	Vatsakipu	-	Yleiset	Yleiset
	Pahoinvointi	-	Yleiset	Yleiset
	Oksentelu	-	Melko harvinaiset	Yleiset
	Dyspepsia	-	Melko harvinaiset	Yleiset
	Ripuli	-	Melko harvinaiset	Yleiset
	Ummetus	-	Melko harvinaiset	Yleiset
	Suolen toiminnan muutos	-	Melko harvinaiset	-
	Suun kuivuminen	-	Melko harvinaiset	Melko harvinaiset
	Ienhyperplasia	-	Hyvin harvinaiset	-
	Haimatulehdus	-	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
	Mahakatarri	-	Hyvin harvinaiset	-
<b>Maksa ja sappi</b>	Hepatiitti, keltaisuus	-	Hyvin harvinaiset	-
	Hepatiitti, joko sytolyttinen tai kolestaattinen (ks. kohta 4.4)	-	-	Hyvin harvinaiset
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Ihottuma, eksanteema	-	Melko harvinaiset	Yleiset
	Kutina	-	Melko harvinaiset	Yleiset
	Hyperhidroosi	-	Melko harvinaiset	Melko harvinaiset
	Hustenlähtö	-	Melko harvinaiset	-
	Purppura	-	Melko harvinaiset	-
	Ihonvärin muutos	-	Melko harvinaiset	-
	Pemfigoidi	-	-	Melko harvinaiset*
	Kasvojen, raajojen, huulten, limakalvojen, kielen, äänielinten ja/tai kurkunpään angioedeema (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinaiset	Melko harvinaiset
	Urtikaria	-	Hyvin harvinaiset	Melko harvinaiset

MedDRA Elinluokka	Haittavaikutukset	Yleisyys		
		Viacoram (Perindopriili/ Amlodipiini)	Amlodipiini	Perindopriili
	Valoyliherkkyys	-	Hyvin harvinaiset	Melko harvinaiset*
	<i>Erythema multiforme</i>	Melko harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Hyvin harvinaiset
	Quincken edeema	-	Hyvin harvinaiset	-
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä	-	Hyvin harvinaiset	-
	Eksfoliatiivinen dermatiitti	-	Hyvin harvinaiset	-
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Selkäkipu	-	Melko harvinaiset	-
	Nivelten turvotus (nilkkojen turpoaminen)		Yleiset	-
	Lihaskouristukset	-	Melko harvinaiset	Yleiset
	Artralgia, myalgia	-	Melko harvinaiset	Melko harvinaiset*
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	Virtsamishäiriöt, nokturia, lisääntynyt virtsaamistiheys	-	Melko harvinaiset	-
	Munuaisten vajaatoiminta	-	-	Melko harvinaiset
	Akuutti munuaisten toimintahäiriö	-	-	Hyvin harvinaiset
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Erektiohäiriö	-	Melko harvinaiset	Melko harvinaiset
	Gynekomastia	-	Melko harvinaiset	-
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todeettavat haitat</b>	Edeema	Yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset*
	Uupumus	Melko harvinaiset	Yleiset	-
	Astenia	-	Melko harvinaiset	Yleiset
	Rintakipu	-	Melko harvinaiset	Melko harvinaiset*
	Huonovointisuus	-	Melko harvinaiset	Melko harvinaiset*
	Kipu	-	Melko harvinaiset	-
<b>Tutkimukset</b>	Painonnousu, painonlasku	-	Melko harvinaiset	-
	Veren ureapitoisuuden nousua	-	-	Melko harvinaiset*
	Seerumin kreatiniinin nousua	-	-	Melko harvinaiset*
	Seerumin bilirubiinin kohoaminen	-	-	Harvinaiset
	Maksaentsyymien kohoaminen	-	Hyvin harvinaiset	Harvinaiset
	Hemoglobiinin ja hematokriitin pieneneminen	-	-	Hyvin harvinaiset
<b>Vammat ja myrkytykset</b>	Kaatuminen	-	-	Melko harvinaiset*

\*Esiintyvyys spontaaniraportoinnissa on laskettu kliinisissä tutkimuksissa esiintyneiden haitta tapahtumien perusteella

#### Lisätietoa perindopriilin ja amlodipiinin yhdistelmästä:

Satunnaistetussa ja lumekontrolloidussa 8 viikon kaksoissokkotutkimuksessa havaittiin amlodipiinin tunnettua haittavaikutusta, perifeeristä turvotusta, vähemmän niillä potilailla, jotka saivat yhdistelmää 3,5 mg perindopriilia/2,5 mg amlodipiinia (1,6 %), kuin pelkästään 5 mg amlodipiinia saaneilla (4,9 %).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen:

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Viacoramin yliannostuksesta ei ole kokemusta.

Amlodipiinin osalta kokemus tahallisesta yliannostuksesta 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.

Hoito: Amlodipiinin yliannostuksesta aiheutuva kliinisesti merkittävä hypotensio vaatii aktiivisia verenkiertoelimestöä 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 kalsiumkanavasalpausten vaikutusten kumoamisessa.

Mahahuuhtelu saattaa joissakin tapauksissa olla hyödyllinen. Terveille vapaaehtoisille koehenkilöille viimeistään kahden tunnin kuluessa 10 mg:n amlodipiiniannoksesta annetun aktiivihäilen 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, elektrolyytitasapainon häiriintyminen, munuaisten toimintahäiriö, hyperventilaatio, takykardia, sydämentykytykset, bradykardia, heitehuimaus, ahdistuneisuus ja yskä.

Suosittelu 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 infusiolla 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 kalsiumkanavasalpaajat, ATC-koodi: C09BB04.

#### Vaikutusmekanismi:

Viacoramissa yhdistyvät kaksi toisiaan vaikutusmekanismeiltaan täydentävää verenpainetta alentavaa yhdistettä, joilla verenpaine saadaan hallintaan essentiaalisessa hypertensiossa: amlodipiini kuuluu kalsiuminestäjiin ja perindopriili angiotensiinikonvertaasin estäjiin.

Näiden lääkeaineiden yhdistelmällä on additiivinen verenpainetta alentava vaikutus.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset:

##### Perindopriili:

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 johtuu 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*.

##### Amlodipiini:

Amlodipiini on dihydropyridiiniyhdyksen 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 arteriolien laajennus sekä normaalilla että iskeemisellä alueella. Dilataatio parantaa sydänlihaksen hapensaantia, jos potilaalla on sepelvaltimon spasmi (Prinzmetal tai variantti angina).

#### Kliininen teho ja turvallisuus:

##### Perindopriili/amlodipiini:

Perindopriilin ja amlodipiinin vaikutusta lievään ja keskivaikeaan hypertensioon on tutkittu 8 viikon satunnaistetussa, lumekontrolloidussa ja kaksoissokkoutetussa 1581 potilaan monikeskustutkimuksessa, jossa käytettiin rinnakkaisryhmiä ja joka oli luonteeltaan yhdistelykoe.

Keskimääräinen systolinen/diastolinen verenpaine (SVP/DVP) aleni annoksella 3,5 mg perindopriilia/2,5 mg amlodipiinia kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevästi 22,0/13,6 mmHg,



lumelääkkeellä 14,2/9,3 mmHg; 3,5 mg:lla perindopriilia 16,3/9,7 mmHg ja 2,5 mg:lla amlodipiinia 16,0/10,3 mmHg ( $p < 0,001$  kaikissa vertailuissa).

Kuuden kuukauden satunnaistetussa, vaikuttavalla aineella kontrolloidussa ja kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa tutkittiin 1774 potilaan lievän tai keskivaikean hypertension hoitoa: Osa potilaista sai ensin 3,5 mg perindopriilia/2,5 mg amlodipiinia, minkä jälkeen annos suurennettiin määrään 7 mg/5 mg, sitten määrään 14 mg/10 mg, ja tämän jälkeen annokseen 14 mg/10 mg yhdistettiin 1,5 mg indapamidia. Osa potilaista sai puolestaan valsartaani-amlodipiinihoitoa: 80 mg valsartaania, minkä jälkeen annos suurennettiin 160 mg:aan, ja tämän jälkeen annettiin 160 mg valsartaania/5 mg amlodipiinia ja sitten 160 mg valsartaania/10 mg amlodipiinia.

Kolmen kuukauden kohdalla Viacoram-hoidossa osoitettiin kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevä SVP/DVP:n keskimääräinen alenema (25,9/16,9 mmHg) verrattuna valsartaani-amlodipiinihoitoon (23,6/15,5 mmHg) ( $p < 0,001$  kaikissa vertailuissa).

Verenpaine saatiin hallintaan 56,4 % :lla Viacoram-hoitoa saaneista verrattuna 49,0 % :iin valsartaani-amlodipiinihoitoa saaneista ( $p = 0,002$ ). Hoitoon vastanneita oli Viacoram-ryhmässä 87,4 % verrattuna 81,6 % :iin valsartaani-amlodipiiniryhmässä ( $p < 0,001$ ).

Viacoram-hoidon paremmuus verrattuna valsartaani-amlodipiinihoitoon verenpaineen alentumisen ja hoitoon vastanneiden määrän suhteen havaittiin, kun hoidon aloittamisesta oli kulunut 1 kuukausi, ja tämä vaikutus säilyi kaikilla käynneillä 6 kuukauteen asti.

Nämä tulokset vahvistettiin verenpaineen pitkäaikaisrekisteröinnissä (24 h), joka tehtiin 1029 potilaan alaryhmälle. 3 ja 6 kuukauden kohdalla keskimääräinen SVP ja DVP olivat pitkäaikaisrekisteröinnissä alentuneet enemmän Viacoram-hoidossa (15,9/9,4 mmHg ja 17/10,4 mmHg) kuin valsartaani-amlodipiinihoidossa (12,7/8,0 mmHg ja 14,7/9,2 mmHg) ( $p \leq 0,001$ ).

8 kuukautta kestäneessä 1554 potilaan avoimessa seurannassa Viacoramin turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen perindopriilin ja amlodipiinin turvallisuusprofiilien kanssa.

9 kuukauden satunnaistetussa, vaikuttavalla aineella kontrolloidussa ja kaksoissokkoutetussa 3270 potilaan monikeskustutkimuksessa tutkittiin lievän, keskivaikean ja vaikean hypertension hoitoa: Osa potilaista sai ensin 3,5 mg perindopriilia/2,5 mg amlodipiinia, minkä jälkeen annos suurennettiin määrään 7 mg/5 mg, sitten määrään 14 mg/5 mg ja lopulta määrään 14 mg/10 mg. Osa potilaista sai puolestaan irbesartaani/hydroklooritiatsidihoitoa, jossa annettiin ensin 150 mg irbesartaania, sitten 150 mg irbesartaania/12,5 mg hydroklooritiatsidia, seuraavaksi 300 mg/12,5 mg ja lopuksi 300 mg/25 mg.

Niiden potilaiden osuus, joilla verenpaine saatiin hallintaan, suureni tilastollisesti merkitsevästi kunkin perindopriili/amlodipiiniannoksen myötä jokaisella arviointijaksolla ( $p < 0,001$  3 kuukauteen asti ja  $p \leq 0,003$  6 kuukauteen asti).

6 hoitokuukauden jälkeen verenpaineen keskimääräinen alenema oli samaa luokkaa perindopriili/amlodipiiniryhmässä (22,0/10,1 mmHg) ja irbesartaani/hydroklooritiatsidiryhmässä (22,5/9,6 mmHg) sekä SVP:n ( $p = 0,116$ ) että DVP:n ( $p = 0,050$ ) osalta.

Yleisimmät haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa olivat heitehuimaus, yskä ja turvotus (ks. kohta 4.8).

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset olivat sellaisia, joita odotettiin yksittäisten lääkeaineiden, perindopriilin ja amlodipiinin, turvallisuusprofiilien perusteella.

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

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.

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 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.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Perindopriilin ja amlodipiinin imeytymisnopeus ja imeytymisaste Viacoram-tableteista eivät eroa merkittävästi 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 aiholiolääke. 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, perindopriiliarginiini 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.

### 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 inaktiivisiksi metaboliiteikseen, ja 10 % erittyy kanta-aineena ja 60 % metaboliitteina virtsaan.

#### Erityisryhmät:

##### *Pediatriset potilaat (alle 18-vuotiaat):*

Pediatrisista potilaista ei ole saatavilla farmakokineettisiä tietoja.

##### *Iäkkäät potilaat:*

Aika amlodipiinin huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa on samaa luokkaa iäkkäillä ja nuorilla henkilöillä. Iäkkäillä potilailla amlodipiinin puhdistuma usein pienenee, jolloin AUC-arvo suurenee ja eliminaation puoliintumisaika pitenee.

Hoidon aloittamisessa ja annostuksen suurentamisessa on oltava varovainen ja huomioitava iäkkään potilaan munuaistoiminta.

Iäkkäillä henkilöillä perindopriilaatin eliminaatio on vähäisempää. Munuaistoiminta on tutkittava ennen annostuksen suurentamista. Siksi tavanomaiseen lääketieteelliseen seurantaan kuuluu kreatiniini- ja kaliumpitoisuuksien mittaaminen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

##### *Munuaisten vajaatoiminta:*

Jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min), suositeltu Viacoram-aloitusannos on 3,5 mg/2,5 mg joka toinen päivä (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta merkittävästi amlodipiinin farmakokinetiikkaan. Amlodipiini ei ole dialysoitavissa.

Sydämen tai munuaisten vajaatoimintapotilailla perindopriilaatin eliminaatio on vähäisempää.

Siksi tavanomaiseen lääketieteelliseen seurantaan kuuluu kreatiniini- ja kaliumpitoisuuksien mittaaminen (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

##### *Maksan vajaatoiminta:*

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on maksasairaus (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

Perindopriilaatin dialyysipuhdistuma on 70 ml/min. Perindopriilin 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).

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Perindopriili/Amlodipiini:

Prekliinisessä turvallisuustutkimuksessa on osoitettu, että rotta sietää hyvin perindopriilin ja amlodipiinin yhdistelmää. Löydökset oraalista toksisuutta koskeneesta 13 viikon rottatutkimuksesta olivat yhdenmukaiset tulosten kanssa, joita on saatu annettaessa näitä kahta vaikuttavaa ainetta, perindopriilia ja amlodipiinia, yksinään. Uusia toksisuuksia tai jompaankumpaan ainesosaan liittyvien toksisuuksien vaikeutumista ei todettu.

#### 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 entsyymien estäjillä on kuitenkin lääkeaineryhmänä havaittu olevan haitallisia vaikutuksia sikiön kehitykseen raskauden loppuvaiheessa. Vaikutukset johtavat sikiökuolemaan ja synnyntäisiin vikoihin jyrksijöillä ja kaniineilla: munuaisvaurioita ja peri- sekä postnataalikuolleisuuden lisääntymistä on havaittu.

Karsinogeenisuutta ei ole havaittu pitkäaikaisissa tutkimuksissa rotilla ja hiirillä. Hedelmällisyys ei heikentynyt uros- eikä naarasrotilla.

#### 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/m<sup>2</sup>] 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/m<sup>2</sup>] 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

Laktoosimonohydraatti

Selluloosa, mikrokiteinen (E460)  
Piidioksidi, kolloidinen vedetön (E551)  
Magnesiumstearaatti (E470B)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

Tablettipurkki, jossa on 10 tablettia: Käytä 10 päivän kuluessa avaamisesta.

Tablettipurkki, jossa on 30 tablettia: Käytä 30 päivän kuluessa avaamisesta.

Tablettipurkki, jossa on 50 tablettia: Käytä 50 päivän kuluessa avaamisesta. Tablettipurkki, jossa on 100 tablettia: Käytä 90 päivän kuluessa avaamisesta.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

10, 30, 50 ja 100 tablettia polypropeenissä tablettipurkissa, jossa on kuiva-ainegeeliä (piidioksidi) sisältävä LDPE-tulppa ja annostelua helpottava LDPE-välikansi.

Kotelo, jossa olevassa 1 tablettipurkissa on 10 tablettia.

Kotelo, jossa olevassa 1 tablettipurkissa on 30 tablettia.

Kotelo, jossa olevissa 2 tablettipurkissa on kussakin 30 tablettia.

Kotelo, jossa olevissa 3 tablettipurkissa on kussakin 30 tablettia.

Kotelo, jossa olevissa 2 tablettipurkissa on kussakin 50 tablettia.

Kotelo, jossa olevassa 1 tablettipurkissa on 100 tablettia.

Kotelo, jossa olevissa 5 tablettipurkissa on kussakin 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex– Ranska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

3,5 mg/2,5 mg: 31864

7 mg/5 mg: 31865

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

[täytetään kansallisesti]

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

09.03.2016