

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 jakouurre. Jakourteen toisella puolella on kaiverrus U ja toisella puolella 2. Mitat: 12,5 mm × 5,5 mm. Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä 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 jakouurre. 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.

Erityispotilasryhmät

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 korreloidu 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).

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 perindopriilihoito 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 avoimna 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 estäjähoidosta, 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).

mTOR:in estäjien (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi) samanaikainen käyttö:

mTOR:in estäjä (esim. sirolimuusia, everolimuusia, temsirolimuusia) samanaikaisesti käytävillä potilailla saattaa olla tavanomaista suurempi angioedeeman riski (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, mihin saattaa liittyä hengityksen vajaatoimintaa) (ks. kohta 4.5).

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.

Anafylaktiset reaktiot siedätyshoidon aikana:

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

Neutropenia/agranulosytoosi/trombosytopenia/anemia:

ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla on raportoitu neutropeniaa, agranulosytoosia, trombosytopeniaa 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.

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 salpaaja ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

Raskaus:

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. 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 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 volyymivajausta esimerkiksi diureettihoidon, suolarajoitusdieetin, dialyysin, ripulin tai oksentelun takia, tai joilla on vaikea reniini-riippuvainen 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 vaikeuksitta verenpaineen kohottua volyymin lisääntymisen jälkeen.

Aortta- ja mitraalililjän 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 valmisteiden 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).

Rotu:

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. Hyperkalemian kehittymisen riskitekijöitä esiintyy potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, heikentynyt munuaisten toiminta, korkea ikä (> 70 vuotta), diabetes mellitus, samanaikaisia tapahtumia, kuten erityisesti kuivuma, akuutti sydämen dekompensointi, metabolinen asidoosi, samanaikainen kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö, tai potilailla, jotka käyttävät lääkkeitä, joihin liittyy seerumin kaliumpitoisuuden kohoaminen (esim. hepariini ja kotrimoksatsoli, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksatsoli). Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden huomattavaan kohoamiseen,

erityisesti munuaisten vajaatoimintapotilailla. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, joskus jopa kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. Mikäli perindopriilin ja edellä mainittujen valmisteiden samanaikainen käyttö katsotaan välttämättömäksi, varovaisuutta on noudatettava ja seerumin kaliumpitoisuutta seurattava säännöllisesti (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).

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).

Seuraavien samanaikaista käyttöä ei suositella:

Kaliumia säästävät diureetit, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet:

Vaikka perindopriililla hoidettujen potilaiden seerumin kaliumpitoisuus yleensä pysyy normaalina, voi joillekin potilaille kehittyä hyperkalemia. Kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö voi johtaa seerumin kaliumpitoisuuden merkittävään kohoamiseen. Sen vuoksi perindopriilia ei suositella käytettäväksi samanaikaisesti edellä mainittujen lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.4). Jos samanaikainen käyttö on tarpeellista todetun hypokalemian vuoksi, tulee käytön tapahtua varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta tulee seurata säännöllisesti.

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 seuranta suositellaan (ks. kohta 4.4).

Estramustiini:

Lisääntynyt haittavaikutusten vaara, kuten angioneuroottinen edeema (angioedeema).

Eriytyistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:

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

Kun ACE:n estäjä 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.

Diabeteslääkkeet (insuliini, verensokeria alentavat sulfonamidit):

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö voi voimistaa verensokeritasoa laskevaa insuliinin ja verensokeria alentavien sulfonamidien vaikutusta. Hypoglykemian esiintyminen on hyvin harvinaista (todennäköisesti tapahtuu glukoosin sietokyvyn paraneminen, joka johtaa insuliinintarpeen vähenemiseen).

Rasekadotriili:

ACE:n estäjien (esim. perindopriilin) tiedetään aiheuttavan angioedeemaa. Tämä riski saattaa olla suurempi, jos samanaikaisesti käytetään rasekadotriilia (akuutin ripulin hoitoon käytettävää lääkettä).

mTOR:in estäjät (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi):

mTOR:in estäjä samanaikaisesti käytävillä potilailla saattaa olla tavanomaista suurempi angioedeeman riski (ks. kohta 4.4).

Kotrimoksatsoli (trimetopriimi/sulfametoksatsoli):

Kotrimoksatsolia (trimetopriimi/sulfametoksatsoli) samanaikaisesti käytävillä potilailla saattaa olla tavanomaista suurempi hyperkalemian riski (ks. kohta 4.4)

Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:

Diureetit:

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

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 ilmaantumiselle sekä pahanlaatuisen hypertermian hoidon yhteydessä.

Erytystä 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, atsolisieniläkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diiltatseemi) kanssa saattaa suurentaa huomattavasti altistusta amlodipiinille. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliiniset vaikutukset saattavat olla iäkkäillä selkeämmät. Kliininen seuranta ja annoksen säätäminen saattavat siksi olla tarpeen.

Takrolimuusi: Veren takrolimuusipitoisuus saattaa kasvaa, kun valmistetta käytetään yhdessä amlodipiinin kanssa. Jos takrolimuusia käyttävälle potilaalle annetaan amlodipiinia, potilaan veren takrolimuusipitoisuutta on seurattava ja takrolimuusiannosta tarvittaessa säädettävä takrolimuusin toksisuuden välttämiseksi.

Klaritromysiini: Klaritromysiini on CYP3A4:n estäjä. 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.

Muut yhdistelmät:

Amlodipiini ei kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin, varfariinin eikä siklosporiinin 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 alentavan vaikutuksen voimistuminen. Verenpaineen ja munuaisten toiminnan seuranta sekä tarpeen vaatiessa verenpainetta alentavan lääkkeen annostuksen säätäminen.

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

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 Perindopril/Amlodipin Krka -valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. 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 hoidon alussa.

4.8 Haittavaikutukset

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 ($< 1/10\ 000$)
- Tunteamaton (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

MedDRA Elinluokka	Haittavaikutukset	Yleisyys	
		Amlodipiini	Perindopriili
Veri ja imukudos	Leukopenia/neutropenia (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Agranulosytoosi tai pansytopenia (ks. kohta 4.4)		Hyvin harvinainen
	Trombosytopenia (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Hemolyyttinen anemia potilailla, joilla on synnynnäinen G-6PDH-puutos (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen
	Hemoglobiinin ja hematokriitin pieneneminen	-	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä	Allerginen reaktio	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	Hyperglykemia	Hyvin harvinainen	-
	Hypoglykemia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	-	Tuntematon
Psykkiset häiriöt	Unettomuus	Melko harvinainen	-
	Mielialan muutokset (ahdistuneisuus mukaan lukien)	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Masennus	Melko harvinainen	-
	Unihäiriöt	-	Melko harvinainen
	Sekavuus	Harvinainen	Hyvin 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	-
	Hypertonia	Hyvin harvinainen	-
	Perifeerinen neuropatia	Hyvin harvinainen	-
	Kiertohuimaus	-	Yleinen
	Sekavuus	-	Hyvin harvinainen
	Extrapyramidaalihäiriö	Tuntematon	-
Silmät	Näköhäiriöt (myös kahtena näkeminen)	Melko harvinainen	Yleinen

Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus	Melko harvinainen	Yleinen
Sydän	Sydämentykytykset	Yleinen	-
	Angina pectoris	-	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)	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
Verisuonisto	Punoitus	Yleinen	-
	Hypotensio (hypotensioon liittyvät vaikutukset)	Melko harvinainen	Yleinen
	Aivohalvaus, mahdollisesti liiallisen hypotension seurauksena potilailla, joilla riski on suurentunut (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen
	Vaskuliitti	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	Melko harvinainen	Yleinen
	Riniitti	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
	Yskä	Hyvin harvinainen	Yleinen
	Bronkospasmi	-	Melko harvinainen
	Eosinofiilinen pneumonia	-	Hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ienhyperplasia	Hyvin harvinainen	-
	Vatsakipu, pahoinvointi	Yleinen	Yleinen
	Oksentelu	Melko harvinainen	Yleinen
	Dyspepsia	Melko harvinainen	Yleinen
	Suolen toiminnan muutos	Melko harvinainen	-
	Suun kuivuminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Ripuli, ummetus	Melko harvinainen	Yleinen
	Haimatulehdus	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Gastriitti	Hyvin harvinainen	-
Maksa ja sappi	Hepatiitti, keltaisuus	Hyvin harvinainen	-
	Hepatiitti, joko sytolyyttinen tai kolestaattinen (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen
	Suurentuneet maksaentsyymiarvot (sopii lähinnä kolestaasiin)	Hyvin harvinainen	-
Iho ja ihonalainen kudosis	Quincken edeema	Hyvin harvinainen	-
	Kasvojen, raajojen, huulten, limakalvojen,	Hyvin	Melko

	kielen, äänitelinten ja/tai kurkunpään angioedeema (ks. kohta 4.4)	harvinainen	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	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä	Hyvin harvinainen	-
	Eksfoliatiivinen dermatiitti	Hyvin harvinainen	-
	Valoyliherkkyys	Hyvin harvinainen	-
	Psoriaasin paheneminen	-	Harvinainen
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Tuntematon	-
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nilkkojen turpoaminen	Yleinen	-
	Artralgia, myalgia	Melko harvinainen	-
	Lihaskouristukset	Melko harvinainen	Yleinen
	Selkäkipu	Melko harvinainen	-
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsaamishäiriöt, nokturia, lisääntynyt virtsaamistiheys	Melko harvinainen	-
	Munuaisten vajaatoiminta	-	Melko harvinainen
	Akuutti munuaisten vajaatoiminta	-	Hyvin harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Impotenssi	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Gynekomastia	Melko harvinainen	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Edeema	Yleinen	-
	Uupumus	Yleinen	-
	Rintakipu	Melko harvinainen	-
	Astenia	Melko harvinainen	Yleinen
	Kipu	Melko harvinainen	-
	Huonovointisuus	Melko harvinainen	-
Tutkimukset	Painon nousu, painon lasku	Melko	-

		harvinainen	
	Seerumin bilirubiinin ja maksaentsyymien kohoaminen	-	Harvinainen
	Veren ureapitoisuuden ja seerumin kreatiniinin nousu, hyperkalemia (ks. kohta 4.4)	-	Tuntematon

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä 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 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 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 kalsiumkanavasalpausten 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.

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 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: angiotensiinijärjestelmään vaikuttavat aineet, ACE:n estäjät ja kalsiumkanavasalpaajat, ATC-koodi: C09BB04.

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 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*.

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 tertiääristä butyyliamiinia (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 verihiiutaleiden paakkuuntumista estävää lääkitystä, lipidejä alentavia lääkkeitä 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 tertiäärisellä butyyliamiinilla annoksella 8 mg (vastaa 10 mg:aa perindopriiliarginiinia) kerran vuorokaudessa sai aikaan primaarivasteen absoluuttisen pienemisen 1,9 %:lla (suhteellisen riskin pieneminen 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 pienemistä 22,4 %:lla (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

Amlodipiini on dihydropyridiiniryhmän 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).

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.

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 glyseryyliitrintraattitablettien 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	
	Amlodipiini	Lumelääke	Enalapriili	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	P-arvo
<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 sepelvaltimotaudin 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 rasitukseen perustuneet kontrolloidut kliiniset tutkimukset NYHA-luokan II–IV sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla osoittivat, ettei amlodipiini aiheuttanut kliinisen tilan pahenemista rasituksen 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, digitaalista 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 diabeteksesta (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 verisuonitaudin 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

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

Perindopriili on aihiolääke. 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.

Vapaan perindopriilaatin jakautumistilavuus on noin 0,2 l/kg. Perindopriilaatti sitoutuu plasman proteiineihin 20-prosenttisesti, pääasiassa angiotensiiniä konvertoivaan entsyymiin, mutta se riippuu pitoisuudesta. Perindopriilaatti eliminoituu virtsan mukana, ja sitoutumattoman osan terminaalinen puoliintumisaika on noin 17 tuntia, joten vakaa tila saavutetaan 4 päivän kuluessa.

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

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).

Amlodipiini

Suun kautta terapeutisina 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.

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.

Käyttö iäkkäiden potilaiden hoidossa: Amlodipiinin huippupitoisuuksien saavuttamiseen plasmassa kuluu yhtä kauan aikaa sekä iäkkäitä että nuoria tutkimushenkilöitä lääkitäessä. Potilaan ikääntyessä amlodipiinin puhdistuma pyrkii pienemään, 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.

Käyttö maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon: 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 estäjillä on kuitenkin lääkeaineryhmänä havaittu olevan haitallisia vaikutuksia sikiön kehitykseen raskauden loppuvaiheessa. Vaikutukset johtavat sikiökuolemaan ja synnyttäisiin vikoihin jyrksijöillä ja kaniineilla: munuaisvaurioita ja peri- sekä postnataalikuolleisuuden lisääntymistä on havaittu.

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
Selluloosa, mikrokiteinen (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/Alu/PVC//Al-folio): 10 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1 ja 100 x 1 tabletti 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 NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.5.2018