

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Preamlessa 2,85 mg/2,5 mg tabletti

Preamlessa 5,7 mg/5 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Preamlessa 2,85 mg/2,5 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 2,85 mg perindopriili-tert-butyylimiinia (mikä vastaa 2,38 mg perindopriilia) ja 2,5 mg amlodipiinia (besilaattina).

Preamlessa 5,7 mg/5 mg tabletti

Yksi tabletti sisältää 5,7 mg perindopriili-tert-butyylimiinia (mikä vastaa 4,76 mg perindopriilia) ja 5 mg amlodipiinia (besilaattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Preamlessa 2,85 mg/2,5 mg tabletti

Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, hieman kaksoiskupera viistoreunainen tabletti. Halkaisija: 5,5 mm.

Preamlessa 5,7 mg/5 mg tabletti

Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, hieman kaksoiskupera viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella on jakourre. Halkaisija: 7 mm. Jakourretta ei ole tarkoitettu tabletin murtamiseksi.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Preamlessa on tarkoitettu essentiaalisen hypertension hoitoon aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suun kautta.

Suositeltu Preamlessa-valmisteen aloitusannos on yksi 2,85 mg/2,5 mg tabletti vuorokaudessa.

Aikaisintaan neljän hoitoviikon jälkeen annos voidaan suurentaa määrään 5,7 mg/5 mg kerran vuorokaudessa potilaalle, jonka verenpainetta ei ole saatu riittävästi hallintaan Preamlessa 2,85 mg/2,5 mg -valmisteella.

Erityispopulasryhmät

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

Preamlessa-valmistetta 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), Preamlessa-valmisteen suositeltu aloitusannos on 2,85 mg/2,5 mg joka toinen päivä. Jos verenpainetta ei saada riittävästi hallintaan, Preamlessa-annos 2,85 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 vajaatoimintaa sairastavat potilaat: (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)

Varovaisuutta on noudatettava Preamlessa-valmisteen määräämisessä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavalle.

Iäkkäät potilaat (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)

Preamlessa 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

Preamlessa-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4)
- Aiempaan ACE:n estäjähoitoon liittynyt angioedeema
- 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
- Preamlessa-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (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

Eritysisvaroitukset

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 Preamlessa-hoito pitää keskeyttää heti ja potilasta on seurattava, kunnes oireet ovat kokonaan hävinneet. Niissä tapauksissa, joissa turvotusta on esiintynyt ainoastaan kasvoissa ja huulissa, tilanne on yleensä palautunut normaaliksi ilman hoitoa. Näissäkin tapauksissa antihistamiini kuitenkin helpottaa oireita.

Angioedeema, johon liittyy kurkunpään turpoaminen, voi johtaa kuolemaan. Mikäli kieli, äänihuulet tai kurkunpää turpoavat, ensiaputoimenpiteisiin on ryhdyttävä välittömästi, sillä hengitystiet voivat tukkeutua. Ensiaputoimenpiteisiin voi kuulua adrenaliinin anto ja/tai hengitysteiden avoinna pito. Potilaan on oltava tarkassa lääketieteellisessä seurannassa, kunnes oireet ovat täydellisesti ja pysyvästi hävinneet. Potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet angioedeemaa jostakin muusta syystä kuin ACE:n estäjähoidosta, on suurentunut riski saada angioedeema Preamlessa-hoidon 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 estäjiä (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).

Anafylaktiset reaktiot siedätysshoidon aikana:

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

Neutropenia/agranulosytoosi/trombositopenia/anemia:

ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla on raportoitu neutropeniaa, agranulosytoosia, trombositopeniaa ja anemiaa. Neutropeniaa esiintyy kuitenkin harvoin potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta eikä muita riskitekijöitä ole. Preamlessa-valmistetta 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 Preamlessa-valmistetta 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 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 valmisteen käyttöä ei suositella.

Raskaus:

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

Käyttö munuaisten vajaatoimintapotilaille:

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

Jos potilaalla on keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min), Preamlessa-valmisteen suositeltu aloitusannos on 2,85 mg/2,5 mg joka toinen päivä (ks. kohta 4.2). Tällaisen potilaan tavanomaiseen lääketieteelliseen seurantaan on kuuluttava kreatiini- 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:

Preamlessa-valmisteen käytöstä äskettäin munuaissirteen saaneille ei ole kokemusta, joten Preamlessa-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). Diureettihoito 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 tunneta. Jos Preamlessa-valmistetta 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 kreatiniinipitoisuuksien tarkkailu (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Käyttöön liittyvät varotoimet

Hypertensiivinen kriisi:

Amlodipiinin tehoa ja turvallisuutta hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole tutkittu.

Käyttö potilaille, joilla on sydämen vajaatoiminta:

Sydämen vajaatoimintapotilaita on hoidettava varoen.

Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Preamlessa-valmisteella toteutettavassa hoidossa on oltava varovainen, koska amlodipiini saattaa suurentaa myöhemmin ilmaantuvien sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä ja kuolleisuutta.

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-riippuva hypertensio (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Potilailta, joilla on oireisen hypotension suurentunut riski, tulisi verenpainetta, munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta seurata tarkasti Preamlessa-hoidon aikana.

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

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

Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma / hypertrofinen kardiomyopatia:

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

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:

Perindopriili/amlodipiinin 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, Perindopriili 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 nestelisäyksellä.

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 dekompensointi, metabolinen asidoosi, samanaikainen kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi; yhdessä tai erikseen), kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö, tai potilailla, jotka

käyttävät lääkkeitä, joihin liittyy seerumin kaliumpitoisuuden kohoaminen (esim. hepariini, muut ACE:n estäjät, angiotensiini II:n reseptorin salpaajat; asetyylisalisyylihappo ≥ 3 g/vrk; COX-2-estäjät ja ei-selektiiviset tulehduskipulääkkeet; immuunisalpaajat, kuten siklosporiini tai takrolimuusi; trimetopriimi). 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 Preamlessa-valmisteeseen 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 Preamlessa-hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

Kaliumia säästävät lääkkeet, kaliumlisät, kaliumia sisältävät suolankorvikkeet:

Preamlessa-valmisteeseen ja kaliumia säästävien lääkkeiden, kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Natrium:

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

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, immunteettia lamaavat lääkkeet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriimi ja trimetopriimi-sulfametoksatsolyhdistelmä (kotrimoksatsoli). Näiden lääkkeiden ja Preamlessa-valmisteeseen 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).

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

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

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 Preamlessa-valmisteen 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. Preamlessa-valmisteen 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 Preamlessa-valmisteen 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 Preamlessa-hoidon aloittamista.

Arteriaalisessa hypertensiossa, jossa aiempi diureettihoito on saattanut aiheuttaa neste- ja/tai suolavajasta, diureettihoito on lopetettava ennen Preamlessa-hoidon aloitusta, minkä jälkeen kaliumia säästämättömän diureetin käyttö voidaan aloittaa uudelleen. Munuaistoimintaa (kreatiniinitasoja) on aina seurattava Preamlessa-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 estäjiä:

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 kreatiniinipitoisuutta on seurattava tarkkaan hoidon alkuvaiheissa. Hoidon ensimmäisen kuukauden aikana suositellaan seuranta viikoittain ja sen jälkeen kuukausittain.

Non-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAID), mukaan lukien asetyylisalisyylihappo annoksella ≥ 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. Preamlessa-valmisteen 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. Preamlessa-valmisteen käytössä yhdessä CYP3A4:n induktorien kanssa on oltava varovainen.

CYP3A4:n estäjät:

Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteasiinestäjät, atsolisieniläkkeet, 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 Preamlessa-annoksen säätäminen saattavat siksi olla tarpeen.

Klaritromysiiniä ja amlodipiinia samanaikaisesti käytävillä potilailla on suurentunut hypotension riski. Jos amlodipiinia käytetään samaan aikaan klaritromysiinin kanssa, potilaiden tarkkaa seuranta suositellaan.

Jonkinasteista varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:

Verenpainetta laskevat (kuten beetasalpaajat) ja verisuonia laajentavat lääkkeet:

Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö Preamlessa-valmisteen kanssa voi lisätä Preamlessa-valmisteen 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 Preamlessa-valmisteen kanssa voi alentaa verenpainetta edelleen.

Sympatomimeetit:

Sympatomimeetit voivat heikentää Preamlessa-valmisteen 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 (natriumurotiomalaatti) ja samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa, mukaan lukien perindopriilia.

Greippi:

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

Takrolimuusi:

Riski takrolimuusipitoisuuden kohoamiseen on olemassa, jos sitä annetaan samanaikaisesti amlodipiinin kanssa. Takrolimuusin toksisuuden välttämiseksi veren takrolimuusipitoisuutta on tarkkailtava ja tarvittaessa takrolimuusiannosta on muutettava, jos amlodipiinia annetaan takrolimuusihoitoa saavalle potilaalle.

Siklosporiini:

Siklosporiinin ja amlodipiinin yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty terveillä vapaaehtoisilla eikä muilla potilasryhmillä kuin munuaissiirtopotilailla, joilla havaittiin siklosporiinin minimipitoisuuden vaihtelevaa nousua (keskimäärin 0–40 %). Amlodipiinia käyttävien munuaissiirtopotilaiden veren siklosporiiniarvojen seuraamista on harkittava, ja siklosporiiniannosta tarvittaessa pienennettävä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ottaen huomioon yhdistelmävalmisteen erillisten ainesosien vaikutukset raskauteen ja rintaruokintaan:

Preamlessa-valmistetta ei suositella käytettäväksi ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Preamlessa-valmisteen käyttö on vasta-aiheista toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Preamlessa-valmistetta ei suositella käytettäväksi rintaruokinnan aikana. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Preamlessa-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 estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö 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:

Lisääntymiskykyyn tai hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt.

Amlodipiiniin liittyvät:

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia perindopriilin/amlodipiini 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 Preamlessa-hoidon alussa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Perindopriilin ja amlodipiinin yhdistelmävalmisteen turvallisuutta on arvioitu 6 kuukauden kontrolloidussa tutkimuksessa, jonka 1 771 potilaasta perindopriilin ja amlodipiinin yhdistelmävalmistetta sai 887; 6 kuukauden kontrolloidussa tutkimuksessa, jonka 837 potilaasta perindopriilin ja amlodipiinin yhdistelmävalmistetta sai 279, sekä 8 viikon lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jonka 1 581 potilaasta perindopriilin ja amlodipiinin yhdistelmävalmistetta sai 249.

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

Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin yleisimmin kliinisissä tutkimuksissa: heitehuimaus, yskä ja edeema.

Seuraavassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset, joita perindopriilin ja amlodipiinin

yhdistelmävalmisteen 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 perindopriilin ja amlodipiinin yhdistelmän, 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 harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); 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		
		Perindopriili/ amlodipiini	Amlodipiini	Perindopriili
Infektiot	Riniitti	-	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
Veri ja imukudos	Eosinofilia	-	-	Melko harvinainen*
	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
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	-	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen
Umpieritys	Antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö (SIADH)	-	-	Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperkalemia (Ks. Kohta 4.4)	Melko harvinainen	-	Melko harvinainen*
	Hyperglykemia	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	-
	Hyponatremia	-	-	Melko harvinainen*
	Hypoglykemia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	-	-	Melko harvinainen*
Psykkiset häiriöt	Mielialan muutokset (ahdistuneisuus mukaan lukien)	-	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Unettomuus	-	Melko harvinainen	-
	Masennus	-	Melko harvinainen	-
	Unihäiriöt	-	-	Melko harvinainen
	Sekavuus	-	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Hermosto	Heitehuimaus (etenkin hoidon alussa)	Yleinen	Yleinen	Yleinen
	Päänsärky (etenkin hoidon alussa)	-	Yleinen	Yleinen

	Uneliaisuus (etenkin hoidon alussa)	-	Yleinen	Melko harvinainen*
	Dysgeusia	-	Melko harvinainen	Yleinen
	Parestesia	-	Melko harvinainen	Yleinen
	Pyörtyminen		Melko harvinainen	Melko harvinainen*
	Hypoestesia	-	Melko harvinainen	-
	Vapina	-	Melko harvinainen	-
	Hypertonia	-	Hyvin harvinainen	-
	Perifeerinen neuropatia	-	Hyvin harvinainen	-
	Aivoverisuonitapahtuma, mahdollisesti liiallisen hypotension seurauksena potilailla, joilla riski on suurentunut (ks. kohta 4.4)	-	-	Hyvin harvinainen
	Extrapyramidaalihäiriö (ekstrapyramidaalioireyhtymä)	-	Tunteeton	-
Silmät	Näköhäiriöt (myös kahtena näkeminen)	-	Melko harvinainen	Yleinen
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus		Melko harvinainen	Yleinen
	Kiertohuimaus	-	-	Yleinen
Sydän	Sydämentykytykset	-	Yleinen	Melko harvinainen*
	Takykardia	-	-	Melko harvinainen*
	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
	Vaskuliitti	-	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Yleinen	Hyvin harvinainen	Yleinen
	Hengenahdistus	-	Melko harvinainen	Yleinen
	Bronkospasmi	-	-	Melko harvinainen
	Eosinofiilinen pneumonia	-	-	Hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu	-	Yleinen	Yleinen
	Pahoinvointi	-	Yleinen	Yleinen
	Oksentelu	-	Melko harvinainen	Yleinen
	Dyspepsia	-	Melko harvinainen	Yleinen
	Ripuli	-	Melko harvinainen	Yleinen

	Ummetus	-	Melko harvinainen	Yleinen
	Suolen toiminnan muutos	-	Melko harvinainen	-
	Suun kuivuminen	-	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Ienhyperplasia	-	Hyvin harvinainen	-
	Haimatulehdus	-	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Gastriitti	-	Hyvin harvinainen	-
Maksa ja sappi	Hepatiitti, keltaisuus	-	Hyvin harvinainen	-
	Hepatiitti, joko sytolyytinen tai kolestaattinen (ks. kohta 4.4)	-	-	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma, eksanteema	-	Melko harvinainen	Yleinen
	Pruritus	-	Melko harvinainen	Yleinen
	Hyperhidroosi	-	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Hiustenlähtö	-	Melko harvinainen	-
	Purppura	-	Melko harvinainen	-
	Ihonvärin muutos	-	Melko harvinainen	-
	Pemfigoidi	-	-	Melko harvinainen*
	Kasvojen, raajojen, huulten, limakalvojen, kielen, äänielinten ja/tai kurkunpään angioedeema (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen
	Urtikaria	-	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen
	Valoyliherkkyys	-	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen*
	Erythema multiforme	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Quincken edeema	-	Hyvin harvinainen	-
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä	-	Hyvin harvinainen	-
	Eksfoliatiivinen dermatiitti	-	Hyvin harvinainen	-
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu	-	Melko harvinainen	-
	Nivelten turpoaminen (Nilkkojen turpoaminen)	-	Yleinen	-
	Lihaskouristukset	-	Melko harvinainen	Yleinen
	Artralgia, myalgia	-	Melko harvinainen	Melko harvinainen*
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsamishäiriöt, nokturia, lisääntynyt virtsaamistiheys		Melko harvinainen	-
	Munuaisten vajaatoiminta	-	-	Melko harvinainen
	Akuutti munuaisten vajaatoiminta	-	-	Hyvin harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriöt	-	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Gynekomastia	-	Melko harvinainen	-
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Edeema	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen*
	Uupumus	Melko harvinainen	Yleinen	-

	Astenia	-	Melko harvinainen	Yleinen
	Rintakipu	-	Melko harvinainen	Melko harvinainen*
	Pahoinvointi	-	Melko harvinainen	Melko harvinainen*
	Kipu	-	Melko harvinainen	-
Tutkimukset	Painon nousu, painon lasku	-	Melko harvinainen	-
	Suurentunut veren ureapitoisuus	-	-	Melko harvinainen*
	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus	-	-	Melko harvinainen*
	Suurentunut veren bilirubiinipitoisuus	-	-	Harvinainen
	Suurentunut maksaentsyymipitoisuus	-	Hyvin harvinainen	Harvinainen
	Pienentynyt hemoglobiinipitoisuus ja pienentynyt hematokriitti	-	-	Hyvin harvinainen
Vammat ja myrkytykset	Kaatumiset	-	-	Melko harvinainen*

* Yleisyys on laskettu kliinisissä tutkimuksissa havaittujen spontaanisti raportoitujen haittavaikutusten 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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia 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

Perindopriili/amlodipiinin yliannostuksesta ihmiselle ei ole tietoa.

Amlodipiinin osalta kokemus tahallisuudesta on niukkaa.

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

Hoito: Amlodipiinin yliannostuksesta aiheutuva kliinisesti merkittävä hypotensio vaatii aktiivisia verenkiertoelimistöä tukevia toimenpiteitä, kuten sydämen ja hengityselimistön toiminnan tiheä seuranta,

raajojen nostaminen koholle ja verenkierron nestetilavuuden ja virtsanerityksen seuranta.

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

Mahahuhtelu 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, 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 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 kreatiinipitoisuuksia tulisi seurata jatkuvasti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Preamlessa-valmisteessa 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-kininiinijärjestelmän 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*.

Amlodipiini:

Amlodipiini on dihydropyridiini-ryhmän kalsiumionin sisäänvirtauksen estäjä (hidas kanavan estäjä tai

kalsiumionin antagonisti). Se estää kalsiumionin transmembraanista sisäänvirtausta sydänlihakseen ja verisuonten sileään lihakseen.

Amlodipiini alentaa verenpainetta relaxoimalla 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 (vastaten Preamlessa 2,85 mg/2,5 mg) 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 (vastaten Preamlessa 2,85 mg/2,5 mg), minkä jälkeen annos suurennettiin määrään 7 mg/5 mg (vastaten Preamlessa 5,7 mg/2,5 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 perindopriili/amlodipiinihoidossa 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 perindopriili/amlodipiini-hoitoa saaneista verrattuna 49,0 %:iin valsartaani/amlodipiinihoitoa saaneista ($p = 0,002$). Hoitoon vastanneita oli perindopriili/amlodipiiniryhmässä 87,4 % verrattuna 81,6 %:iin valsartaani/amlodipiiniryhmässä ($p < 0,001$). Perindopriili/amlodipiinihoidon 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 perindopriili/amlodipiinihoidossa (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 perindopriili/amlodipiinin 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 (vastaten Preamlessa 2,85 mg/2,5 mg), minkä jälkeen annos suurennettiin määrään 7 mg/5 mg (vastaten Preamlessa 5,7 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 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.

5.2 Farmakokinetiikka

Perindopriilin ja amlodipiinin imeytymisnopeus ja imeytymisaste perindopriili/amlodipiini-yhdistelmätablettista eivät eroa merkitsevästi erikseen annettujen perindopriili- ja amlodipiinitablettien imeytymisestä.

Perindopriili:

Imeytyminen:

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

Perindopriili on 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.

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 henkilöt:

Amlodipiinin huippupitoisuuksien saavuttamiseen plasmassa kuluu yhtä kauan aikaa sekä iäkkäitä että nuoria tutkimushenkilöitä lääkittäessä. Potilaan ikääntyessä amlodipiinin puhdistuma pyrkii pienenemään, 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 Preamlessa-valmisteen aloitusannos on 2,85 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 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 %.

Perindopriilaatin puhdistuma dialyysissä on 70 ml/min. Maksakirroosi muuttaa perindopriilin kinetiikkaa: kantamolekyylin maksapuhdistuma on vähentynyt puoleen. Muodostuvan perindopriilaatin määrä ei kuitenkaan muutu, ja sen vuoksi 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 entsyymin estäjillä on kuitenkin lääkeaineryhmänä havaittu olevan haitallisia vaikutuksia sikiön kehitykseen raskauden loppuvaiheessa. Vaikutukset johtavat sikiökuolemaan ja synnynnäisiin vikoihin jyrksijöillä ja kaniineilla: munuaisvaurioita ja peri- sekä postnataalikuolleisuuden lisääntymistä on havaittu. Karsinogeenisuutta ei ole havaittu pitkäaikaisissa tutkimuksissa rotilla ja hiirillä. Uros- ja naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt.

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
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti (E470b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC//Al-folio): 10, 30, 60, 90 ja 100 tablettia pakattuna rasiaan.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.
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)

2,85 mg/ 2,5 mg: 35410
5,7 mg/ 5 mg: 35411

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ 7.11.2018

