

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Perindopril/Amlodipine Teva 5 mg/5 mg tabletid
Perindopril/Amlodipine Teva 5 mg/10 mg tabletid
Perindopril/Amlodipine Teva 10 mg/5 mg tabletid
Perindopril/Amlodipine Teva 10 mg/10 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

5 mg/5 mg: Üks tablett sisaldab 5 mg perindopriilfosfaati, mis vastab 3,4 mg perindopriilile, mis konverteeritakse *in situ* naatriumperindopriiliks ja 6,935 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 5 mg amlodipiinile.

5 mg/10 mg: Üks tablett sisaldab 5 mg perindopriilfosfaati, mis vastab 3,4 mg perindopriilile, mis konverteeritakse *in situ* naatriumperindopriiliks ja 13,87 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 10 mg amlodipiinile.

10 mg/5 mg: Üks tablett sisaldab 10 mg perindopriilfosfaati, mis vastab 6,8 mg perindopriilile, mis konverteeritakse *in situ* naatriumperindopriiliks ja 6,935 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 5 mg amlodipiinile.

10 mg/10 mg: Üks tablett sisaldab 10 mg perindopriilfosfaati, mis vastab 6,8 mg perindopriilile, mis konverteeritakse *in situ* naatriumperindopriiliks ja 13,87 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 10 mg amlodipiinile.

INN. *Perindoprilum, amlodipinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

5 mg/5 mg: Üks tablett sisaldab 41,672 mg laktoosmonohüdraati.

5 mg/10 mg: Üks tablett sisaldab 41,672 mg laktoosmonohüdraati.

10 mg/5 mg: Üks tablett sisaldab 83,344 mg laktoosmonohüdraati.

10 mg/10 mg: Üks tablett sisaldab 83,344 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

5 mg/5 mg: Valge, ovaalne, kaksikkumer tablett, mille ühele küljele on pressitud „5/5” ja mille teine külg on sile.

Mõõdud: laius ligikaudu 4,3 mm ja pikkus 8,1 mm.

5 mg/10 mg: Valge, ruudukujuline, kaksikkumer tablett, mille ühele küljele on pressitud „5/10” ja mille teine külg on sile.

Mõõdud: laius ligikaudu 6,2 mm ja pikkus 6,2 mm.

10 mg/5 mg: Valge, ümmargune, kaksikkumer tablett, mille ühele küljele on pressitud „10/5” ja mille teine külg on sile.

Mõõdud: läbimõõt ligikaudu 6,9 mm.

10 mg/10 mg: Valge, ümmargune, kaksikkumer tablett, mille ühele küljele on pressitud „10/10” ja mille teine külg on sile.

Mõõdud: läbimõõt ligikaudu 8 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ja/või stabiilse südame isheemiatõve ravi patsientidel, kellel perindopriili ja amlodipiini samade annuste koosmanustamine on taganud piisava vererõhu languse.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Fikseeritud annuste kombinatsioon ei sobi ravi alustamiseks.

Kui annust on vaja muuta, võib kaaluda perindopriili ja amlodipiini kombinatsiooni muutmist või individuaalse annuse tiitrimist eraldi toimeainetega.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus ja eakad (vt lõigud 4.4 ja 5.2)

Eakatel ja neerupuudulikkusega patsientidel on perindopriilaadi eritumine vähenenud. Seetõttu hõlmab tavapärase meditsiiniline jälgimine sagedast kreatiniini ja kaaliumi sisalduse jälgimist.

Perindopriili ja amlodipiini kombinatsiooni võib manustada patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 60 ml/min, ning see ei ole sobiv patsientidele kreatiniini kliirensiga < 60 ml/min. Nendel patsientidel on soovitatav individuaalne annuse tiitrimine eraldi toimeainetega.

Amlodipiini samade annuste kasutamine eakatel ja noorematel patsientidel on võrdselt hästi talutavad. Eakatele on soovitatav manustada tavaline annus, kuid annuse suurendamine peab toimuma ettevaatlikult. Amlodipiini kontsentratsiooni muutused plasmas ei ole seotud neerukahjustuse astmega. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

Perindopriili ja aliskireeni samaaegne manustamine on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidele ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (vt lõigud 4.3, 4.4, 4.5 ja 5.1).

Maksakahjustus (vt lõigud 4.4 ja 5.2)

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annustamissoovitusi kindlaks määratud, seega on soovitatav annustada ettevaatlikult ning annustamisvahemik peab algama väiksematest annustest (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Maksakahjustusega patsientidele optimaalse algannuse ja säilitusannuse leidmiseks peab patsientide annuseid individuaalselt tiitrima, kasutades amlodipiini ja perindopriili vabasid kombinatsioone. Amlodipiini farmakokineetikat ei ole raske maksakahjustusega patsientidel uuritud. Raske maksakahjustusega patsientide amlodipiini ravi tuleb alustada väikseima annusega ja seda aeglaselt tiitrida.

Lapsed

Perindopriili ja amlodipiini kombinatsiooni ei tohi kasutada lastel ning noorukitel, sest perindopriili ja amlodipiini kombinatsiooni efektiivsuse ning talutavuse kohta ei ole piisavalt andmeid (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Suukaudne.

Üks tablett ööpäevas ühekordse annusena, soovitatavalt hommikuti enne sööki.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või mõne muu AKE inhibiitori või dihidropüridiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Anamneesis AKE inhibiitori kasutamise ajal tekkinud angioödeem.

- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Raske hüpotensioon.
- Šokk, sh kardiogeenne šokk.
- Vasaku vatsakese väljavoolu takistus (näit raske aordistenoos).
- Hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.
- Perindopriili samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1).
- Samaaegne kasutamine sakubitriili/valsartaaniga. Ravi perindopriiliga ei tohi alustada varem, kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõik allpool toodud hoiatused, mis on seotud ühega toimeainetest, kehtivad ka perindopriili ja amlodipiini fikseeritud kombinatsioonile.

Perindopriiliga seotud

Ülitundlikkus/angioödeem:

AKE inhibiitoritega, sh perindopriiliga ravitud patsientidel on harva täheldatud näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, häälepaelte ja/või kõri angioödeemi (vt lõik 4.8). See võib ravi käigus ilmnedä ükskõik millisel ajahetkel. Sellistel juhtudel tuleb perindopriili ja amlodipiini kombinatsiooni kasutamine viivitamatult katkestada ja jälgida patsienti kuni sümptomite täieliku taandumiseni. Juhtudel, kus turse piirdus näo ja huultega, paranes seisund üldiselt ilma ravita, ehkki haigusnähte leevendab antihistamiinikumide kasutamine.

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu (vt lõik 4.3). Ravi sakubitriili/valsartaaniga ei tohi alustada enne 36 tunni möödumist perindopriili viimasest annusest. Ravi perindopriiliga ei tohi alustada enne 36 tunni möödumist sakubitriili/valsartaani viimasest annusest (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine koos ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga võib suurendada angioödeemi tekkeriski (nt hingamisteede või keele turse koos respiratoorse kahjustusega või ilma) (vt lõik 4.5). Tuleb olla ettevaatlik ravi alustamisel ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga patsiendil, kes juba võtab AKE inhibiitorit.

Angioödeem, mis on seotud kõritursegä, võib lõppeda surmaga. Kui angioödeem haarab keele, häälepaelad või kõri ning võib tekkida hingamisteede sulgus, tuleb viivitamatult rakendada esmaabi. Esmaabi võib hõlmata adrenaliini manustamist ja/või hingamisteede hoidmist avatuna. Patsienti tuleb hoida pideva meditsiinilise järelevalve all, kuni sümptomid on täielikult ja püsivalt taandunud.

Patsientidel, kellel on anamneesis angioödeem, mis ei ole seotud AKE inhibiitoritega, võib AKE inhibiitori võtmise ajal olla suurenenud risk angioödeemi tekkeks (vt lõik 4.3).

AKE inhibiitoritega ravitud patsientidel on harva teatatud intestinaalsest angioödeemist. Sellistel patsientidel esines kõhuvalu (koos iivelduse või oksendamisega või ilma); mõnedel juhtudel ei eelnenud sellele näo angioödeemi ning C-1 esteraasi väärtus oli normi piires. Angioödeemi diagnoositi protseduuridega, nagu kõhu kompuutertomograafia, ultraheli või kirurgilise protseduuri ajal, ning sümptomid taandusid pärast ravi lõpetamist AKE inhibiitoriga. AKE inhibiitoritega ravi saavatel patsientidel, kellel ilmneb ülakõhu valu, peab arvestama intestinaalse angioödeemi diferentsiaaldiagnoosiga (vt lõik 4.8).

Anafülaktoidsed reaktsioonid madala tihedusega lipoproteiinide (LDL) afereesi ajal:

Patsientidel, kes saavad AKE inhibiitoreid madala tihedusega lipoproteiini (LDL) afereesi ajal dekstraansulfaadiga, on harva esinenud eluohtlikke anafülaktoidseid reaktsioone. Neid reaktsioone on välditud, peatades ajutiselt AKE inhibiitori manustamise enne igat afereesi.

Anafülaktoidsed reaktsioonid desensibiliseeriva ravi ajal:

Patsientidel, kes on desensibiliseeriva ravi ajal (nt kiletiivaliste mürgiga) saanud AKE inhibiitoreid, on esinenud anafülaktoidseid reaktsioone. Samadel patsientidel ei tekkinud neid reaktsioone, kui ravi AKE inhibiitoriga ajutiselt katkestati, kuid tekkisid uuesti tahtmatul kokkupuutel.

Neutropeenia/agranulotsütoos/trombotsütopeenia/aneemia:

AKE inhibiitorit saavatel patsientidel on teatatud neutropeenia/agranulotsütoosi, trombotsütopeenia ja aneemia esinemisest. Normaalse neerufunktsiooniga ja muude komplitseerivate faktoriteta patsientidel esineb neutropeeniat harva. Perindopriili tuleb kasutada äärmise ettevaatlikkusega veresoonte kollageenhaiguse, immuunosuppressantravi, allopurinool- või prokaiinamiidravi või nende komplitseerivate tegurite kombinatsiooni korral, eriti eelneva teadaoleva neerufunktsiooni kahjustuse korral. Nendest patsientidest mõnel tekkisid rasked infektsioonid, mis mõnel juhul ei allunud intensiivsele antibiootikumravile. Kui perindopriili kasutatakse sellistel patsientidel, on soovitatav perioodiliselt jälgida nende vere valgeliblede hulka ja patsiente tuleb teavitada, et nad teataksid igast infektsioonile viitavast märgist (nt kurguvalu, palavik).

Rasedus:

Ravi AKE inhibiitoritega ei tohi alustada raseduse ajal. Rasedust planeerivad patsiendid tuleb üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on tõestatud ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal, välja arvatud juhul kui ravi jätkamist AKE inhibiitoritega peetakse hädavajalikuks. Kui rasedus on tuvastatud, peab ravi AKE inhibiitoritega otsekohe lõpetama ja vajadusel alustama alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Hüpotensioon:

AKE inhibiitorid võivad põhjustada ülemäärast vererõhu langust. Sümptomaatiline hüpotensioon ilmneb tuisustusteta kõrgvererõhutõvega patsientidel harva ja see on tõenäolisem patsientidel, kellel on nt diureetikumravist, piiratud soolasisaldusega dieedist, dialüüsisist, kõhulahtisusest või oksendamisest tekkinud vedelikuvaegus, või kellel on raske reniinsõltuv hüpertensioon (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Patsientidel, kellel on suurenenud risk sümptomaatilise hüpotensiooni tekkeks, tuleb perindopriili ja amlodipiini kombinatsiooni kasutamisel hoolikalt jälgida vererõhku, neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumi sisaldust.

Samad põhimõtted kehtivad ka patsientide puhul, kellel esineb südame isheemiatõbi või tserebrovaskulaarsed häired, kus ülemäärane vererõhu langus võiks põhjustada müokardiinfarkti või tserebrovaskulaarset häiret.

Hüpotensiooni esinemisel tuleb haige asetada selili lamama ja vajadusel tuleb manustada füsioloogilist lahust (naatriumkloriidi 9 mg/ml [0,9%] lahus) intravenoosse infusioonina. Mõõduv hüpotensioon ei ole vastunäidustuseks edasiste annuste manustamisele, mida võib tavaliselt probleemideta teha pärast veremahu suurendamise järgset vererõhu tõusu.

Mõnel südame paispuudulikkusega patsiendil, kellel on normaalne või madal vererõhk, võib perindopriiliga esineda süsteemse vererõhu täiendavat langust. See toime on ette aimatav ega ole tavaliselt ravi katkestamise põhjuseks. Kui hüpotensioon muutub sümptomaatiliseks, võib vajalik olla annuse vähendamine või perindopriili võtmise katkestamine.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos/hüpertroofiline kardiomiopaatia:

Nagu teistegi AKE inhibiitorite puhul, tuleb perindopriili kasutada ettevaatusega mitraalklapi stenoosi ja vasaku vatsakese väljavoolu takistuse, nagu aordistenoosi või hüpertroofilise kardiomiopaatia, korral.

Neerukahjustus:

Neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens < 60 ml/min) soovitatakse individuaalset toimeainete annuste kohandamist (vt lõik 4.2).

Rutiinne kaaliumi ja kreatiniini sisalduse kontroll kuulub neerufunktsiooni kahjustusega patsientide puhul tavalise ravipraktika juurde (vt lõik 4.8).

Mõnel kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeru puhul ühepoolse neeruarteri stenoosiga patsiendil, keda on ravitud AKE inhibiitoritega, on leitud vere urea ja kreatiniini sisalduse tõusu, mis on ravi katkestamisel tavaliselt taandunud. Eriti tõenäoline on see neerupuudulikkusega patsientidel. Kui sellele lisandub ka renovaskulaarne hüpertensioon, suureneb raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse risk. Mõnel hüpertensiooniga patsiendil, kellel eelnevalt ei ole avaldunud renovaskulaarset haigust, on ilmnenud vere urea ja seerumi kreatiniini sisalduse tõusu, mis tavaliselt on vähene ja mööduv, eriti kui perindopriili on manustatud diureetikumiga samaaegselt. See on tõenäolisem varasema neerukahjustusega patsientidel. Vajalikuks võib osutada annuse vähendamise ja/või diureetikumi ja/või perindopriili kasutamise katkestamine.

Maksapuudulikkus:

Harva on AKE inhibiitorite kasutamist seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilisest ikterusest ja areneb fulminantse maksanekroosini ning võib (mõnikord) lõppeda surmaga. Selle sündroomi mehhanism on seni ebaselge. Patsientidel, kes saavad AKE inhibiitoreid ja kellel tekib ikterus või maksaensüümide aktiivsuse oluline tõus, tuleb ravi AKE inhibiitoriga lõpetada ja neid hoolikalt jälgida (vt lõik 4.8).

Rass:

AKE inhibiitorid põhjustavad mustanahalistel patsientidel angioödeemi sagedamini kui valgel rassist. Nagu kõigi teistegi AKE inhibiitorite puhul, võib perindopriili vererõhku langetav toime mustanahalistel olla väiksem kui valgel rassist, mille põhjus võib olla mustanahaliste hüpertooniaga patsientidel sagedamini esinev madal reniini sisaldus.

Köha:

AKE inhibiitorite kasutamisel on teatatud köhast. Köha on tavaliselt mitteproduktiivne, püsiv ning kaob pärast ravi katkestamist. AKE inhibiitorist põhjustatud köha tuleb pidada osaks köha diferentsiaaldiagnostikas.

Kirurgia/anesteesia:

Patsientidel, kellel seisab ees ulatuslik operatsioon või kellel anesteesia kutsutakse esile ainetega, mis põhjustavad hüpotensiooni, võib perindopriili ja amlodipiini kombinatsioon reniini vabastamise kompenseerimiseks sekundaarselt blokeerida angiotensiin II moodustumise. Ravi tuleb katkestada üks päev enne operatsiooni. Kui ilmneb hüpotensioon ja selle põhjuseks arvatakse olevat see mehhanism, siis saab seda korrigeerida vedelikumahu suurendamisega.

Seerumi kaaliumisisaldus:

AKE inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, sest need inhibeerivad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerutalitlusega patsientidel ei ole see toime tavaliselt oluline. Siiski võib hüperkaleemia esineda neerutalitluse häirega patsientidel ja/või patsientidel, kes võtavad kaaliumilisandeid (sealhulgas soolaasendajad), kaaliumi säästvaid diureetikume (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamtereen või amoloriid) või patsientidel, kes võtavad teisi seerumi kaaliumisisalduse suurenemisega seotud ravimeid (nt heapriin, trimetoprim või kotrimoksasool, mida tuntakse ka trimetoprimi/sulfametoksasoolina) ja eriti aldosterooni antagonistide või angiotensiini retseptorite blokaatoreid. AKE inhibiitoreid manustavatel patsientidel tuleb kaaliumi säästvaid diureetikume ja angiotensiini retseptori blokaatoreid kasutada ettevaatusega ning jälgida seerumi kaaliumisisaldust ja neerutalitlust (vt lõik 4.5).

Diabeetikud:

Diabeetikutel, kes kasutavad suukaudseid diabeediravimeid või insuliini, tuleb AKE inhibiitori ravi esimesel kuul jälgida hoolikalt vere glükoosi sisaldust (vt lõik 4.5).

Neeru siirdamine:

Puuduvad kogemused perindopriili kasutamise kohta patsientidel, kellel on hiljuti tehtud neeru siirdamine.

Hemodialüüsi saavad patsiendid:

Patsientidel, kes on dialüüsi saanud läbi suure voolutusvõimega membraanide ning keda on samaaegselt ravitud AKE inhibiitoriga, on teatatud anafülaktoidsetest reaktsioonidest. Selliste patsientide puhul tuleks kaaluda teist tüüpi dialüüsिमembraani või teise klassi kuuluva antihüpertensiivse aine kasutamise võimalust.

Stabiilne südame isheemiatõbi:

Kui perindopriili ravi esimese kuu jooksul ilmneb ebastabiilse stenokardia episood (olenemata sellest, kas see on tõsine või mitte), tuleb enne ravi jätkamist hoolikalt hinnata kasu ja riske.

Reniin-angiotensiin-aldosteron-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad:

On tõendeid, et AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1). Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku. AKE inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Amlodipiiniga seotud

Amlodipiini ohutust ja efektiivsust hüpertensiivse kriisi puhul ei ole kindlaks tehtud.

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel:

Südamepuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega. Raske südamepuudulikkusega (NYHA klass III ja IV) patsientide pikaajaline platseebokontrollitud uuring näitas, et amlodipiiniga ravitud patsientidel oli kopsuturse esinemissagedus võrreldes platseeborühmaga suurenenud (vt lõik 5.1). Kaltsiumikanali blokaatoreid, k.a amlodipiin, peab südamepuudulikkusega patsientidel kasutama ettevaatusega, sest need võivad suurendada tulevaste kardiovaskulaarsete juhtude ja suremuse riski.

Maksakahjustus:

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused on kõrgemad; annustamissoovitusi ei ole veel määratletud. Seetõttu tuleb nendel patsientidel ravi amlodipiiniga alustada väiksemate annustega ning manustada ettevaatusega, seda nii ravi alguses kui ka annuse suurendamisel. Raske maksakahjustusega patsientidel võib osutada vajalikuks aeglane annuse kohandamine ja hoolikas jälgimine.

Eakad:

Eakatel patsientidel tuleb annuseid suurendada ettevaatlikult (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Neerukahjustus:

Amlodipiini võib sellistel patsientidel kasutada tavalistes annustes. Amlodipiini kontsentratsiooni muutumine vereplasmas ei ole seotud neerukahjustuse raskusega. Amlodipiin ei ole dialüüsiv.

Perindopriili ja amlodipiini kombinatsiooniga seotud

Kõik ülal mainitud ühte toimeainet puudutavad hoiatused kehtivad ka perindopriili ja amlodipiini fikseeritud kombinatsioonidele.

Ettevaatusabinõud kasutamisel

Koostoimed:

Perindopriili ja amlodipiini kombinatsiooni samaaegne manustamine liitiumi, kaaliumi säästvate diureetikumide, kaaliumilisandite või dantroleeniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Perindopriili kasutamine kombinatsioonis aliskireeniga on vastunäidustatud diabeeti põdevatele või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.3, 4.5 ja 5.1).

Abiained:

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga, täieliku laktaasipuudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Perindopriiliga seotud

Vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

Angioödeemi tekkeriski suurendavad ravimid:

AKE-inhibiitorite samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine koos ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt sirolimus, everoliimus, temsirolimus) ja vildagliptiiniga võib suurendada angioödeemi tekkeriski (vt lõik 4.4).

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad:

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Kombinatsioonid, mida ei soovitata kasutada

Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad:

Kuigi seerumi kaaliumisisaldus jääb tavaliselt normi piiresse, võib mõnel perindopriiliga ravitud patsiendil tekkida hüperkaleemia. Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamteren või amiloriid), kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada seerumi kaaliumisisalduse märkimisväärset suurenemist. Ettevaatlik tuleb olla ka perindopriili manustamisel koos teiste seerumi kaaliumisisaldust suurendavate ravimitega, nagu trimetoprim ja kotrimoksaasool (trimetoprim/sulfametoksasool), sest trimetoprim toimib teadaolevalt kaaliumi säästva diureetikumina, nagu amiloriid. Seetõttu ei ole perindopriili kombinatsioon eelmainitud ravimitega soovitatav. Kui kooskasutamine on näidustatud, tuleb neid ravimeid kasutada ettevaatusega ja seerumi kaaliumisisaldust sageli jälgida.

Liitium:

Liitiumi ja AKE inhibiitori koosmanustamisel on täheldatud seerumi liitiumi sisalduse mööduvat suurenemist ja toksilisust (raske neurotoksilisus). Perindopriili kasutamine koos liitiumiga ei ole soovitatav, kuid kui kombinatsioon osutub vajalikuks, on soovitatav seerumi liitiumi sisalduse hoolikas jälgimine (vt lõik 4.4).

Estramustiin:

Suurenenud kõrvaltoimete risk, nt angioneurootiline ödeem (angioödeem).

Kombinatsioonid, mis nõuavad erilist hoolikust

Tsüklosporiin:

AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel tsüklosporiiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitatav on jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Hepariin:

AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel hepariiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitatav on jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), sh atsetüülsalitsüülhape (aspiriin) ≥ 3 g ööpäevas:

AKE inhibiitorite manustamine koos mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (nt atsetüülsalitsüülhape põletikuvastast toimet omavas annuses, COX-2 inhibiitorid ja mitte-selektiivsed MSPVA-d) võib vähendada hüpertensioonivastast toimet. AKE inhibiitorite ja MSPVA-de samaaegne kasutamine võib suurendada neerufunktsiooni halvenemise riski, sh võib ilmned äge neerupuudulikkus, ja suurendada seerumi kaaliumi sisaldust, eriti patsientidel, kellel esineb eelnevalt neerufunktsiooni kahjustus. Kombinatsiooni peab manustama ettevaatlikult, eriti eakatele. Patsiendid peavad olema adekvaatselt hüdreeritud, kaaluma peab neerufunktsiooni jälgimist pärast ravi alustamist ning perioodiliselt ravi ajal.

Diabeedivastased ravimid (insuliin, hüpoglükeemilise toimega sulfoonamiidid):

AKE inhibiitorite ja diabeediravimite (insuliinid, hüpoglükeemilise toimega sulfoonamiidid) samaaegne kasutamine võib suurendada hüpoglükeemilist toimet. Hüpoglükeemilisi episoodide tekib väga harva (tõenäoliselt paraneb glükoositaluvus, mille tulemusena väheneb insuliinivajadus).

Kombinatsioonid, millega tuleks arvestada

Diureetikumid:

Diureetikume kasutataval patsientidel, eriti vedeliku ja/või soolade vaeguse korral, võib AKE inhibiitorravi alguses esineda ülemäärast vererõhu langust. Hüpotensiivseid toimeid saab vähendada, katkestades diureetilise ravi, suurendades vedeliku või soola manustamist enne ravi algust väikeste, aeglaselt suurenevate perindopriili annustega.

Sümpatomimeetikumid:

Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE inhibiitorite antihüpertensiivseid toimeid.

Kuld:

Süstitava kulla (naatriumurotiomalaat) ja AKE inhibiitori, sh perindopriili, koosmanustamine on harva põhjustanud patsientidel nitritoidseid reaktsioone (sümptomiteks on näo õhetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon).

Amlodipiiniga seotud

Kombinatsioonid, mida ei soovitata kasutada

Dantroleen (infusioon): seoses verapamiili ja intravenoosselt dantroleeni manustamise järgselt tekkinud hüpokaleemiaga, täheldati loomadel letaalselt ventrikulaarset fibrillatsiooni ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia tekkeriski tõttu on soovitatav vältida kaltsiumikanalite blokaatorite, nagu amlodipiin, manustamist patsientidele, kes on vastuvõtlikud maliigsele hüpertermiale ja kellele teostatakse maliigse hüpertermia ravi.

Kombinatsioonid, mis nõuavad erilist hoolikust

CYP3A4 indutseerijad: Samaaegsel manustamisel teadaolevate CYP3A4 indutseerijatega võib amlodipiini plasmakontsentratsioon varieeruda. Seetõttu tuleb nii samaaegse manustamise ajal kui selle järgselt jälgida vererõhku ning kaaluda annuse kohandamist, seda eeskätt tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) puhul.

CYP3A4 inhibiitorid: Amlodipiini samaaegne kasutamine tugevate või keskmise tugevusega CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, asooli-tüüpi fungitsiidid, makroliidid, nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini ekspositsiooni märgatavat suurenemist. Nende farmakokineetiliste erinevuste kliiniline mõju võib olla eriti väljendunud eakatel patsientidel. Vajalikuks võib seetõttu osutada kliiniline jälgimine ja annuste kohandamine.

Klaritromütsiin on CYP3A4 inhibiitor. Patsientidel, kes kasutavad klaritromütsiini koos amlodipiiniga, esineb suurenenud hüpotensiooni risk. Kui amlodipiini kasutatakse koos klaritromütsiiniga, on soovitatav patsiente hoolikalt jälgida.

Kombinatsioonid, millega tuleb arvestada

Amlodipiini vererõhku langetav toime võib tugevdada teiste vererõhku langetavate ravimite antihüpertensiivset toimet.

Muud kombinatsioonid

Kliinilistes koostoime uuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastatiini, digoksiini, varfariini või tsüklosporiini farmakokineetikat.

Amlodipiini ei ole soovitatav manustada greibi või greibimahlaga, kuna mõnel patsiendil võib suureneada biosaadavus, mille tulemusel suureneb vererõhku alandav toime.

Simvastatiin:

Amlodipiini 10 mg mitmikannuse ja 80 mg simvastatiini samaaegne manustamine põhjustas simvastatiinile vastuvõtlikkuse suurenemist 77% võrra võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini saaval patsientidel tuleb simvastatiini annust piirata 20 mg-ni ööpäevas.

Takroliimus:

Manustamisel koos amlodipiiniga esineb risk takroliimuse sisalduse suurenemisele veres. Takroliimuse toksilisuse vältimiseks tuleb amlodipiini manustamisel takroliimusega ravitavatele patsientidele nende takroliimuse plasmakontsentratsiooni hoolikalt jälgida ja vajadusel takroliimuse annust kohandada.

Perindopriili ja amlodipiini kombinatsiooniga seotud

Samaaegne manustamine, mis nõuab erilist hoolikust

Baklofeen. Antihüpertensiivse toime võimendamise. Vajalik on vererõhu ja neerufunktsiooni jälgimine ning vajadusel annuste kohandamine.

Samaaegne manustamine, millega tuleb arvestada

- Antihüpertensiivsed ained (nt beetablokaatorid) ja vasodilataatorid: nende ainete samaaegne manustamine võib suurendada perindopriili ja amlodipiini hüpotensiivset toimet. Samaaegne manustamine nitroglütseriini ja teiste nitraatidega või muude vasodilataatoritega võib vererõhku liigselt langetada, seega peab nende kasutamisega olema ettevaatlik.
- Kortikosteroidid, tetrakosaktiid: hüpertensioonivastase toime vähenemine (soola ja vedeliku peetus kortikosteroidide toimel).
- Alfa-blokaatorid (prasosiin, alfusosiin, doksasosiin, tamsulosiin, terasosiin): hüpertensioonivastase toime tugevnemine ja ortostaatilise hüpotensiooni riski suurenemine.
- Amifostiin: võib võimendada amlodipiini hüpertensioonivastast toimet.

- Tritsüklilised antidepressandid/antipsühhootikumid/anesteetikumid: hüpertensioonivastase toime tugevnemine ja suureneb ortostaatilise hüpotensiooni tekkerisk.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Võttes arvesse selles ravimis sisalduvate toimeainete toimet rasedusele ja imetamisele: perindopriili ja amlodipiini kombinatsioon ei ole soovitatav raseduse esimesel trimestril. Perindopriili ja amlodipiini kombinatsioon on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril. Perindopriili ja amlodipiini kombinatsioon ei ole soovitatav imetamise ajal. Otsuse imetamise lõpetamise või perindopriili ja amlodipiini kombinatsiooni peatamise kohta peab langetama, võttes arvesse sellise ravi olulisust emale.

Rasedus:

Perindopriiliga seotud

| |
|---|
| Raseduse esimesel trimestril ei ole AKE inhibiitoreid soovitatav kasutada (vt lõik 4.4). Raseduse teisel ja kolmandal trimestril on AKE inhibiitorite kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4). |
|---|

Epidemioloogiline tõendusmaterjal, mis puudutab teratogeensuse riski AKE inhibiitorite kasutamise raseduse esimesel trimestril, ei ole lõplik; siiski ei saa välistada väikest riski suurenemist. Rasedust planeerivad patsiendid tuleb üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on tõestatud ohutusprofiil kasutamiseks raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui ravi jätkamist AKE inhibiitoritega peetakse hädavajalikuks. Kui rasedus on tuvastatud, peab ravi AKE inhibiitoritega otsekohe lõpetama ja vajadusel alustama alternatiivset ravi.

Kokkupuude AKE inhibiitorraviga raseduse teisel ja kolmandal trimestril võib inimesel teadaolevalt põhjustada fetotoksilisust (vähenenud neerufunktsioon, oligohüdramnion, koljuluude luustumise peetus) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui AKE inhibiitorit on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav neerufunktsiooni ja kolju ultraheliuuring.

Imikuid, kelle emad on võtnud AKE inhibiitoreid, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Amlodipiiniga seotud

Amlodipiini kasutamise ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud.

Loomkatsetes on suurte annuste kasutamisel täheldatud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Amlodipiini kasutamine raseduse ajal on soovitatav ainult juhul, kui ohutum ravim puudub ja kui haigusest tulenev risk on emale ja lootele suurem.

Imetamine:

Perindopriiliga seotud

Kuna puudub informatsioon perindopriili kasutamise kohta rinnaga toitmise ajal, ei ole perindopriili soovitatav kasutada ning rinnaga toitmise ajal on eelistatud alternatiivne paremini tõestatud ohutusprofiiliga ravi, eriti vastündinu või enneaegse imiku rinnaga toitmise ajal.

Amlodipiiniga seotud

Amlodipiin eritub rinnapiima. Hinnanguliselt jääb imiku saadav annus ema annusega võrreldes kvartiilide vahemikku 3...7%, maksimaalselt 15%. Amlodipiini toime imikutele ei ole teada. Otsuse tegemisel imetamise jätkamise/lõpetamise või amlodipiini ravi katkestamise/jätkamise suhtes peab arvestama rinnaga toimisega kaasnevat kasu lapsele ning amlodipiini ravi kasulikkust emale.

Fertiilsus:

Mõnel kaltsiumikanalite blokaatoritega ravi saaval patsiendil on teatatud pöörduvatest biokeemilistest muutustest spermatoosides. Amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele ei ole piisavalt kliinilisi andmeid. Üks rottidega tehtud uuring näitas kahjustavat toime isasloomade viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Perindopriili ja amlodipiini kombinatsiooni toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Amlodipiin võib mõjutada kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui patsiendil tekib pearinglus, peavalu, väsimus, kurnatus või iiveldus, võib reaktsioonivõime olla halvenenud. Vajalik on ettevaatus, eriti ravi alguses.

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Perindopriil

Perindopriili ohutusprofiil on kooskõlas AKE inhibiitorite ohutusprofiiliga:

Kõige sagedamini on kliinilistes uuringutes ja perindopriili kasutamise jooksul teatatud järgmistest kõrvaltoimetest: pearinglus, peavalu, paresteesia, peapööritus, nägemishäired, tinnitus, hüpotensioon, köha, düspnoe, kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, düsgeusia, düspepsia, iiveldus, oksendamine, kihelus, lööve, lihaskrambid ja asteenia.

Amlodipiin

Kõige sagedamini ravi ajal täheldatud kõrvaltoimed on unisus, pearinglus, peavalu, südamepekslemine, nahaõhetus, kõhuvalu, iiveldus, hüppeliigese paistetuse, turse ja kurnatus.

b. Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Perindopriili või amlodipiini ravi ajal on täheldatud järgmiseid kõrvaltoimeid, mis on järjestatud organsüsteemide kaupa vastavalt MedDRA klassifikatsioonile ning järgmiste esinemissageduste alusel.

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

| MedDRA organsüsteemi klass | Kõrvaltoimed | Esinemissagedus | |
|--------------------------------|--|-----------------|--------------|
| | | Amlodipiin | Perindopriil |
| Vere ja lümfisüsteemi häired | Eosinofiilia | | Aeg-ajalt* |
| | Leukopeenia/neutropeenia (vt lõik 4.4) | Väga harv | Väga harv |
| | Agranulotsütoos või pantsütopeenia (vt lõik 4.4) | - | Väga harv |
| | Trombotsütopeenia (vt lõik 4.4) | Väga harv | Väga harv |
| | Hemolüütiline aneemia kaasasündinud G-6PDH puudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.4) | - | Väga harv |
| | Hemoglobiini sisalduse ja hematokriti vähenemine | - | Väga harv |
| Immuunsüsteemi häired | Allergilised reaktsioonid | Väga harv | Aeg-ajalt |
| Ainevahetus- ja toitumishäired | Hüperglükeemia | Väga harv | - |
| | Hüpopglükeemia (vt lõigud 4.4 ja 4.5) | - | Aeg-ajalt* |
| | Hüponatreemia | - | Aeg-ajalt* |
| | Hüperkaleemia, mis on pöörduv ravi lõpetamisel (vt lõik 4.4) | - | Aeg-ajalt* |
| Psühhiaatrilised häired | Unetus | Aeg-ajalt | - |
| | Meeleolu muutused (sh ärevus) | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt |

| MedDRA organsüsteemi klass | Kõrvaltoimed | Esinemissagedus | |
|--|--|-----------------|--------------|
| | | Amlodipiin | Perindopriil |
| | Depressioon | Aeg-ajalt | - |
| | Unehäired | - | Aeg-ajalt |
| | Segasus | Harv | Väga harv |
| Närvisüsteemi häired | Unisus (eriti ravi alguses) | Sage | Aeg-ajalt* |
| | Pearinglus (eriti ravi alguses) | Sage | Sage |
| | Peavalu (eriti ravi alguses) | Sage | Sage |
| | Düsgeusia | Aeg-ajalt | Sage |
| | Treemor | Aeg-ajalt | - |
| | Hüpesteesia | Aeg-ajalt | - |
| | Paresteesia | Aeg-ajalt | Sage |
| | Sünkoop | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt* |
| | Hüpertoonia | Väga harv | - |
| | Perifeerne neuropaatia | Väga harv | - |
| | Ekstrapüramidaalne häire | Teadmata | - |
| | Vertiigo | - | Sage |
| Silma kahjustused | Nägemishäired (sh diploopia) | Aeg-ajalt | Sage |
| Kõrva- ja labürindi kahjustused | Tinnitus | Aeg-ajalt | Sage |
| Südame häired | Palpitatsioonid | Sage | Aeg-ajalt* |
| | Stenokardia | - | Väga harv |
| | Müokardiinfarkt, kõrge riskiga patsientidel võib olla sekundaarne tugevale hüpotensioonile (vt lõik 4.4) | Väga harv | Väga harv |
| | Arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade fibrillatsioon) | Väga harv | Väga harv |
| | Tahhükardia | - | Aeg-ajalt* |
| Vaskulaarsed häired | Nahaõhetus | Sage | - |
| | Hüpotensioon (ja hüpotensiooniga seotud toimed) | Aeg-ajalt | Sage |
| | Insult, kõrge riskiga patsientidel võib olla sekundaarne tugevale hüpotensioonile (vt lõik 4.4) | - | Väga harv |
| | Vaskuliit | Väga harv | Aeg-ajalt* |
| | Reynaud' fenomen | - | Teadmata |
| Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired | Hingeldus | Aeg-ajalt | Sage |
| | Nohu | Aeg-ajalt | Väga harv |
| | Köha | Väga harv | Sage |
| | Bronhospasm | - | Aeg-ajalt |
| | Eosinofiilne kopsupõletik | - | Väga harv |
| Seedetrakti häired | Igemete hüperplaasia | Väga harv | - |
| | Kõhuvalu, iiveldus | Sage | Sage |
| | Oksendamise | Aeg-ajalt | Sage |
| | Düspepsia | Aeg-ajalt | Sage |
| | Sooletegevuse muutused | Aeg-ajalt | - |
| | Suukuivus | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt |
| | Kõhulahtisus, kõhukinnisus | Aeg-ajalt | Sage |
| | Pankreatiit | Väga harv | Väga harv |
| | Gastriit | Väga harv | - |
| Düsgeusia | - | Sage | |

| MedDRA organsüsteemi klass | Kõrvaltoimed | Esinemissagedus | |
|--|--|-----------------|----------------|
| | | Amlodipiin | Perindopriil |
| Maksa ja sapiteede häired | Hepatiit, kollatõbi Tsütolüütiline või kolestaatiline hepatiit (vt lõik 4.4) | Väga harv - | - Väga harv |
| | Maksaensüümide aktiivsuse tõus (enamasti kaasneb kolestaasiga) | Väga harv | - |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | Quincke ödeem | Väga harv | - |
| | Näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, häälepaelte ja/või kõri angioödeem (vt lõik 4.4) | Väga harv | Aeg-ajalt |
| | Multiformne erüteem | Väga harv | Väga harv |
| | Alopeetsia | Aeg-ajalt | - |
| | Purpur | Aeg-ajalt | - |
| | Naha värvuse muutus | Aeg-ajalt | - |
| | Liighigistamine | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt |
| | Sügelus | Aeg-ajalt | Sage |
| | Lööve, eksanteem | Aeg-ajalt | Sage |
| | Urtikaaria | Väga harv | Aeg-ajalt |
| | Stevensi-Johnsoni sündroom | Väga harv | - |
| | Toksiline epidermaalne nekrolüüs | Teadmata | |
| | Eksfoliatiivne dermatiit | Väga harv | - |
| | Valgustundlikkus | Väga harv | Aeg-ajalt* |
| | Psoriaasi ägenemine | - | Harv |
| Pemfigoid | - | Aeg-ajalt* | |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Pahklude turse | Sage | - |
| | Liigesvalu, lihasvalu | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt* |
| | Lihaskrambid | Aeg-ajalt | Sage |
| | Seljavalu | Aeg-ajalt | - |
| Neerude ja kuseteede häired | Urineerimishäired, öine urineerimine, sagenenud urineerimine | Aeg-ajalt | - |
| | Neerukahjustus | - | Aeg-ajalt |
| | Äge neerupuudulikkus | - | Väga harv |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired | Impotentsus | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt |
| | Günekomastia | Aeg-ajalt | - |
| | Erektsioonihäired | - | Aeg-ajalt |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | Ödeem | Sage | Aeg-ajalt* |
| | Väsimus | Sage | - |
| | Valu rinnus | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt* |
| | Asteenial | Aeg-ajalt | Sage |
| | Valu | Aeg-ajalt | - |
| | Halb enesetunne | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt* |
| | Püreeksia | | Aeg-ajalt* |
| Uuringud | Kehakaalu tõus, kehakaalu langus | Aeg-ajalt | - |
| | Seerumi bilirubiini sisalduse ja maksaensüümide aktiivsuse tõus | - | Harv |
| | Vere urea sisalduse ja seerumi kreatiini sisalduse suurenemine (vt lõik 4.4) | - | Aeg-ajalt* |
| Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused | Kukkumine | - | Aeg-ajalt* |

* Spontaanteadetes kirjeldatud kõrvaltoimete esinemissagedused arvatati kliiniliste uuringute alusel

Lisainfo amlodipiini kohta

Kaltsiumikanalite blokaatoritega samaaegsel manustamisel on teatatud erandlikest ekstrapüramidaalse sündroomi juhtudest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ei ole andmeid perindopriili ja amlodipiini kombinatsiooni üleannustamise kohta inimestel.

Amlodipiini tahtliku üleannustamise kohta inimestel on vähe kogemusi.

Sümptomid: olemasolevate andmete põhjal võib suur üleannustamine põhjustada liigset perifeerset vasodilatatsiooni ja tõenäoliselt ka reflektorset tahhükardiat. On teatatud märkimisväärsest ja tõenäoliselt võimendatud süsteemisest hüpotensioonist kuni letaalse lõppega šokini.

Ravi: amlodipiini üleannustamise tagajärjel tekkinud kliiniliselt oluline hüpotensioon vajab aktiivset kardiovaskulaarset toetusravi, sh pidevat südame ja respiratoorse funktsiooni jälgimist, jäsemete ülestõstmist ning tsirkuleeriva vedelikumahu ja uriinierituse jälgimist.

Vasokonstriktor võib aidata taastada veresoonte toonust ja vererõhku, eeldusel, et selle kasutamiseks ei ole vastunäidustusi. Intravenoosne kaltsiumglükonaat võib aidata kaasa kaltsiumikanali blokaadi likvideerimisele.

Mõnedel juhtudel võib kasu olla maoloputusest. Tervetel vabatahtlikel vähendas aktiveeritud söe manustamine 2 tunni jooksul pärast 10 mg amlodipiini manustamist amlodipiini imendumiskiirust. Kuna amlodipiin seondub tugevalt plasmavalkudega, on dialüüsi toime tõenäoliselt vähene.

Perindopriili üleannustamise kohta inimestel on andmed piiratud.

AKE inhibiitorite üleannustamisega seotud haigusnähud võivad olla hüpotensioon, tsirkulatoorne šokk, elektrolüütide häired, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, tahhükardia, palpitatsioonid, bradükardia, pearinglus, ärevus ja kõha.

Soovitav üleannustamise ravi on füsioloogilise lahuse intravenoosne infusioon. Hüpotensiooni ilmnedes tuleb patsient panna šokiasendisse. Võimalusel võib kaaluda ravi angiotensiin II infusiooniga ja/või intravenoosete katehoolamiinidega. Perindopriili võib üldisest vereringest eemaldada hemodialüüsil (vt lõik 4.4). Ravile raskesti alluva bradükardia korral on näidustatud kardiostimulaatori kasutamine. Pidevalt tuleb jälgida elulisi näitajaid, seerumi elektrolüütide ja kreatiniini kontsentratsiooni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained; angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja kaltsiumikanali blokaatorid, ATC-kood: C09BB04.

Perindopriil

Toimemehhanism

Perindopriil inhibeerib ensüümi, mis konverteerib angiotensiin I angiotensiin II-ks (angiotensiini konverteeriv ensüüm, AKE). Konverteeriv ensüüm või kinaas on eksopeptidaas, mis võimaldab angiotensiin I konverteerimist vasokonstriktori toimivaks angiotensiin II-ks ning põhjustab ka vasodilataatori bradükiniini lagundamist mitteaktiivseks heptapeptiidiks. AKE pärssimise tagajärjel väheneb angiotensiin II sisaldus plasmas, mis tingib plasma reniini aktiivsuse suurenemise

(inhibeerides reniini vabanemist negatiivse tagasiside abil) ja aldosterooni sekretsiooni vähenemise. Kuna AKE inaktiveerib bradükiniini, siis põhjustab AKE inhibeerimine ka tsirkuleeriva ja paikse kallikreini-kiniini süsteemi aktiivsuse suurenemist (ning põhjustab seega prostaglandiini süsteemi aktiveerumise). On võimalik, et nimetatud mehhanism soodustab ka AKE inhibiitorite vererõhku langetavat toimet ja on osaliselt vastutav teatavate kõrvaltoimete eest (nt köha).

Perindopriil toimib oma aktiivse metaboliidi– perindopriilaadi kaudu. Teised metaboliidid ei oma *in vitro* mitte mingisugust AKE aktiivsust pärssivat toimet.

Farmakodünaamilised toimed

Hüpertensioon

Perindopriil toimib kõigis hüpertensiooni staadiumites: kerge, mõõdukas, raske; täheldatud on süstoolse ja diastoolse vererõhu langust nii lamavas kui ka püstiasendis.

Perindopriil vähendab perifeerset vaskulaarset resistentsust, mis viib vererõhu languseni. Selle tulemusena suureneb perifeerne verevool, samas ei mõjutata südame löögisagedust.

Verevool neerudes reeglina suureneb, kuid glomerulaarfiltratsioon (GFR) jääb tavaliselt muutumatuks.

Antihüpertensiivne aktiivsus on maksimaalne 4...6 tundi pärast üksikannuse võtmist ja püsib vähemalt 24 tundi. Toime ravimi kontsentratsiooni madalaimas punktis on 87...100% toimest maksimaalse kontsentratsiooni korralt.

Vererõhk langeb kiiresti. Ravile alluvatel patsientidel saavutatakse normaliseerumine ühe kuu jooksul ja see kestab ilma tahhüfülaksia tekketa.

Ravi katkestamine ei põhjusta tagasilöögiefekti.

Perindopriil vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

Perindopriili vasodilatoorsed omadused inimesel on leidnud kinnitust. See parandab suurte arterite elastsust ja vähendab veresoonkesta/valendiku suhet väikestes arterites.

Stabiilse südame isheemiatõvega patsiendid.

EUROPA uuring oli mitmekeskuseline, rahvusvaheline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrollitud kliiniline uuring, mis kestis 4 aastat.

Kaksteist tuhat kakssada kaheksateist (12 218) üle 18 aasta vanust patsienti randomiseeriti 8 mg perindopriil-tert-butüülamiini (vastab 10 mg perindopriilarginiinile) (n = 6110) või platseeborühma (n = 6108).

Uuringu osalenutel olid südame isheemiatõve tunnused ilma südamepuudulikkuse kliiniliste nähtudeta. Kõikidest patsientidest 90%-l oli olnud eelnevalt müokardiinfarkt ja/või oli tehtud pärgarterite revaskularisatsioon. Enamik patsiente sai uuringuravimit lisaks konventsionaalsele ravile, mille hulka kuulusid trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, vere lipiidide sisaldust vähendavad ravimid ja beetablokaatorid.

Peamine efektiivsuse hindamise kriteerium oli kombinatsioon kardiovaskulaarsest suremusest, mitteleuohtlikust müokardiinfarktist ja/või edukalt ravitud südameseiskusest. Ravi perindopriil-tert-butüülamiini (vastab 10 mg perindopriilarginiinile) annusega 8 mg üks kord ööpäevas andis märkimisväärse esmase tulemusnäitaja 1,9% vähenemise (suhteline risk vähenes 20%, 95% CI [9,4; 28,6] – p < 0,001).

Müokardiinfarkti ja/või revaskularisatsiooni anamneesiga patsientide puhul vähenes platseeboga võrreldes esmane lõpptulemus 2,2% ja vastav risk 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] – p < 0,001).

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and *i*n combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi AKE inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonekonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

AKE inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonekonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonekonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Amlodipiin

Toimemehhanism

Amlodipiin on dihidropüridiiniidide gruppi kuuluv kaltsiumioonide sisenemisinhibiitor (aeglase kanali blokaator või kaltsiumioonide antagonist), mis takistab kaltsiumioonide transmembraanset transporti südame ja veresoonte silelihasrakkudesse.

Amlodipiini antihüpertensiivse toime mehhanism on otsese veresoonte silelihaseid lõõgastava toime tulemus. Täpne mehhanism, kuidas amlodipiin leevendab stenokardiat, ei ole lõplikult selge, kuid on teada, et see alandab kogu isheemilist koormust kahel järgneval viisil:

- amlodipiin laiendab perifeerseid arterioole ja seega vähendab üldist perifeerset resistentsust (järelkoormust), mille vastu süda töötab. Südamekoormuse vähendamine toob kaasa nii müokardi energiatarbimise vähenemise kui ka väiksema hapnikuvajaduse;
- amlodipiini toimemehhanismi on kaasatud tõenäoliselt ka peamiste koronaararterite ja südame arterioolide laienemine, seda nii normaalsetes kui ka isheemilistes piirkondades. See dilatatsioon suurendab müokardi hapniku tagavara koronaarspasmiga (Prinzmetali stenokardia) patsientidel.

Farmakodünaamilised toimed

Hüpertensiooniga patsientidele toob ravimi üks kord ööpäevas manustamine kaasa kliiniliselt olulise vererõhu languse (nii lamavas kui püstises asendis), mis püsib 24 tundi. Aeglase toime tõttu ei manustata amlodipiini ägeda hüpotensiooni korral.

Stenokardiaga patsientidel suurendab ravimi üks kord ööpäevas manustamine üldist koormustaluvust, lükkab edasi stenokardia teket ja pikendab aega 1 mm ST-segmeni depressiooni tekkeks. Amlodipiin vähendab nii stenokardiahoogude sagedust kui ka glütserüültrinitraadi tablettide kasutamise vajadust.

Amlodipiini ei seostata ühegi kahjuliku metaboolse efektiga või muutustega plasma lipiidides ning sobib kasutamiseks astmat, diabeeti ja podagrat põdevatel patsientidel.

Koronaararteritõvega patsiendid (*coronary artery disease, CAD*):

Amlodipiini efektiivsust kliiniliste haigusjuhtude ennetamisel koronaararteritõvega patsientidel hinnati iseseisvas, mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus, milles osales 1997 patsienti; amlodipiini vs enalapriili võrdlus, et piirata tromboosi esinemist (*Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT*). Lisaks standardsele ravile statiinide, beetablokaatorite, diureetikumide ja aspiriiniga raviti nendest patsientidest 663 isikut 5...10 mg amlodipiiniga, 673 patsienti raviti 10...20 mg enalapriiliga ning 655 patsienti said platseebot. Ravi kestus oli 2 aastat. Efektiivsuse võtmetulemused on esitatud tabelis 1. Tulemused näitavad, et amlodipiini raviga kaasnes vähem südame

isheemiatõvega patsientide hospitaliseerimisi seoses stenokardia ja revaskularisatsiooni protseduuridega.

| Tabel 1. Oluliste kliiniliste tulemuste juhud CAMELOT uuringus | | | | | |
|---|------------|------------|------------|---------------------------------|-----------|
| <u>Kardiovaskulaarsete haigusjuhtude sagedused, juhtude arv (%)</u> | | | | <u>Amlodipiin vs. platseebo</u> | |
| Tulemused | Amlodipiin | Platseebo | Enalapriil | Riskisuhe (95% CI) | P-väärtus |
| <u>Esmane tulemusnäitaja</u> | | | | | |
| Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed | 110 (16,6) | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54...0,88) | 0,003 |
| <u>Individaalsed komponendid</u> | | | | | |
| Koronaararterite revaskularisatsioon | 78 (11,8) | 103 (15,7) | 95 (14,1) | 0,73 (0,54...0,98) | 0,03 |
| Hospitaliseerimine stenokardia tõttu | 51 (7,7) | 84 (12,8) | 86 (12,8) | 0,58 (0,41...0,82) | 0,002 |
| Mittefataalne MI | 14 (2,1) | 19 (2,9) | 11 (1,6) | 0,73 (0,37...1,46) | 0,37 |
| Insult või TIA | 6 (0,9) | 12 (1,8) | 8 (1,2) | 0,50 (0,19...1,32) | 0,15 |
| Kardiovaskulaarne surm | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 5 (0,7) | 2,46 (0,48...12,7) | 0,27 |
| Hospitaliseerimine SPP tõttu | 3 (0,5) | 5 (0,8) | 4 (0,6) | 0,59 (0,14...2,47) | 0,46 |
| Elustamist vajav südameseiskus | 0 | 4 (0,6) | 1 (0,1) | NA | 0,04 |
| Perifeerse vaskulaarse haiguse uued hood | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 8 (1,2) | 2,6 (0,50...13,4) | 0,24 |

Lühendid: SPP - südame paispuudulikkus; CI - usaldusvahemik; MI - müokardi infarkt; TIA - mööduv isheemiline atakk (*transient ischemic attack*).

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel:

NYHA II...IV klassi südamepuudulikkusega patsientide hemodünaamika uuringud ja koormustaluvuse kliinilised uuringud näitasid, et amlodipiin ei põhjusta kliinilise seisundi halvenemist, mõõdetuna koormustaluvuse, vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni ja kliiniliste haigusnähtude alusel.

Platseebokontrollitud uuring (PRAISE), mis kavandati NYHA III...IV klassi südamepuudulikkusega patsientide uurimiseks, kellele manustati digoksiini, diureetikume ja AKE inhibiitoreid, näitas, et amlodipiin ei suurendanud südamepuudulikkusega patsientidel suuremuse riski ega südamepuudulikkusest tingitud kombineeritud suuremuse/haigestumise riski.

Amlodipiini pikaajalises, platseebokontrollitud jätku-uuringus (PRAISE 2) NYHA III ja IV klassi mitteisheemilise päritoluga südamepuudulikkusega patsientidel, kellel puudusid olemasolevale südamehaigusele viitavad kliinilised sümptomid või objektiivsed leiud ja kes said stabiilses annuses AKE inhibiitoreid, digitaalsete preparaate ja diureetikume, ei mõjutanud amlodipiin üldist kardiovaskulaarset suuremuse riski. Samas uuringurühmas seostati amlodipiini ravi kopsuturse juhtude arvu suurenemisega.

Südameinfarkti ennetava ravi uuring (ALLHAT):

Randomiseeritud topeltpime haigestumuse-suuremuse uuring ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) viidi läbi eesmärgiga võrrelda amlodipiini 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) ning lisinopriili 10...40 mg ööpäevas (AKE inhibiitor) kerge kuni mõõduka hüpertensiooni korral esimese rea ravimina, mida manustati koos tiasiiddiureetikumi kloortalidooniga annuses 12,5...25 mg ööpäevas.

Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiooniga patsienti vanuses ≥ 55 aastat ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aasta jooksul. Nendel patsientidel oli vähemalt üks südame isheemiatõve (CHD) lisariskifaktor, mille hulka kuuluvad: eelnev müokardiinfarkt või -insult > 6 kuud enne uuringusse kaasamist või dokumenteeritud muu ateroskleroosiline südameveresoonehaigus (CVD) (kokku 51,5%), II tüüpi diabeet (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), elektrokardiogrammi või ehokardiograafia alusel diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofia (20,9%), suitsetamine käesoleval hetkel (21,9%).

Esmane tulemusnäitaja oli kombinatsioon fataalsest CHD-st või mittefataalsest müokardiinfarktist. Amlodipiini ja kloortalidooni rühmas ei erinenud esmased tulemusnäitajad oluliselt, RR 0,98 (95% CI [0,90...1,07], $p = 0,65$). Sekundaarsete tulemusnäitajate hulgas oli südamepuudulikkuse (kombineeritud kardiovaskulaarse tulemusnäitaja komponent) juhtude arv tunduvalt suurem amlodipiini rühmas võrreldes kloortalidooni rühmaga (10,2% vs 7,7%; RR, 1,38 (95% CI [1,25...1,52], $p < 0,001$)). Samas ei esinenud amlodipiini ja kloortalidooni ravirühmade vahel üldsuremuse erinevust, RR 0,96 (95% CI [0,89...1,02], $p = 0,20$).

Lapsed (6 aastased ja vanemad)

Uuringus, milles osales peamiselt sekundaarse hüpertensiooniga 268 last vanuses 6...17 aastat võrreldi amlodipiini 2,5 mg annust ja 5,0 mg annust platseeboga. Tulemused näitasid, et mõlemad annused langetasid süstoolset vererõhku platseebost märgatavalt rohkem. Erinevus kahe annuse vahel ei olnud statistiliselt oluline.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Perindopriili ja amlodipiini imendumise kiirus ning ulatus perindopriili ja amlodipiini kombinatsioonis ei erine oluliselt sellest, kuidas see toimub vastavalt vaid amlodipiini või perindopriili sisaldava tableti puhul.

Perindopriil

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub perindopriil kiiresti ning maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1 tunni jooksul. Perindopriili plasma poolväärtusaeg on 1 tund. Perindopriil on eelravim. 27% manustatud perindopriili annusest jõuab vereringesse aktiivse metaboliidi perindopriilaadi kujul. Lisaks aktiivsele perindopriilaadile annab perindopriil viis mitteaktiivset metaboliiti. Perindopriilaadi maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 3...4 tunni jooksul.

Toidu manustamine vähendab perindopriili muundumist perindopriilaadiks ja sellest tulenevalt ka biosaadavust, mistõttu tuleks perindopriili manustada suu kaudu ühekordse ööpäevase annusena hommikuti enne sööki.

On tõestatud, et perindopriili annuse ja selle plasmakontsentratsiooni vahel on lineaarne seos.

Jaotumine

Seondumata perindopriilaadi jaotusruumala on ligikaudu 0,2 l/kg. Perindopriilaadi plasmavalkudega seondumine on 20%, peamiselt toimub seondumine angiotensiini konverteeriva ensüümiga, kuid see on oleneb kontsentratsioonist.

Eritumine

Perindopriilaat eritub uriiniga ja vaba fraktsiooni terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 17 tundi, mille tulemusel tekib püsikontsentratsioon 4 ööpäeva jooksul.

Patsientide erirühmad

Perindopriilaadi eritumine on vähenenud eakatel ning samuti südame- või neerupuudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.2). Seetõttu hõlmab tavaline meditsiiniline jälgimine kreatiini ja kaaliumi taseme pidevat jälgimist.

Perindopriilaadi dialüüsi kliirens on 70 ml/min.

Perindopriili kineetika on maksatsirroosiga patsientidel muutunud: lähtemolekuli maksakliirens on vähenenud poole võrra. Moodustunud perindopriilaadi kogus siiski ei vähene ning annuse kohandamine ei ole seetõttu vajalik (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Amlodipiin

Imendumine, jaotumine, plasmavalkudega seondumine

Pärast raviannuste suukaudset manustamist imendub amlodipiin hästi, saavutades maksimaalse kontsentratsiooni veres 6...12 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 97,5% ringlevast amlodipiinist on seondunud plasmavalkudega.

Amlodipiini biosaadavust ei mõjuta ravimi võtmine koos söögiga.

Biotransformatsioon/eritumine

Lõplik plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 35...50 tundi ning on seetõttu sobiv manustamiseks üks kord ööpäevas. Amlodipiin metaboliseeritakse ulatuslikult maksas mitteaktiivseteks metaboliitideks, millest 10% eritub muutumatul kujul ja 60% metaboliitidena uriiniga.

Eakad

Amlodipiini maksimaalne plasmakontsentratsiooni aeg on eakatel ja noorematel patsientidel sarnane. Eakatel patsientidel kipub amlodipiini kliirens olema väiksem, mille tulemuseks on AUC ning eliminatsiooni poolväärtusaja suurenemine. Uuritud vanuserühmas oli südame paispuudulikkusega patsientidel ootuspäraselt suurem AUC ja pikem eliminatsiooni poolväärtusaeg.

Maksakahjustus

Kliinilised andmed maksakahjustusega patsientidele amlodipiini manustamise kohta on väga piiratud. Maksapuudulikkusega patsientidel on vähenenud amlodipiini kliirens, mille tulemusel poolväärtusaeg on pikem ja AUC ligikaudu 40...60% suurem.

Lapsed

Populatsiooni farmakokineetiline uuring viidi läbi 74 hüpertensiivsel lapsel vanuses 1...17 aastat (34 patsienti vanuses 6...12 aastat ja 28 patsienti vanuses 13...17 aastat), kellele manustati 1,25...20 mg amlodipiini üks või kaks korda ööpäevas. Lastel vanuses 6...12 aastat ja noorukitel vanuses 13...17 aastat oli tüüpiline oraalne kliirens (CL/F) poistel vastavalt 22,5 ja 27,4 l/h ning tüdrukutel vastavalt 16,4 ja 21,3 l/h. Täheledata suurt ekspositsiooni varieerumist indiviidide vahel. Andmed alla 6-aastaste laste kohta on piiratud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Perindopriil

Korduvtoksilisuse uuringutes suukaudsel manustamisel (rottidel ja ahvidel) olid märklaudelunditeks neerud, kuid kahjustus oli pöörduv.

In vitro ja *in vivo* uuringutes mutageensust ei täheldatud.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringud (rottidel, hiirtel, küülikutel ja ahvidel) ei näidanud embrüotoksilisust ega teratogeensust. Siiski, angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ravimklassina on põhjustanud kõrvaltoimeid loote hilises arengus, põhjustades loote surma ja kaasasündinud defekte närilistel ja küülikutel: on täheldatud neerukahjustusi ning peri- ja postnataalse suremuse suurenemist.

Pikaajalised uuringud rottidel ja hiirtel ei näidanud kartsinogeensust.

Amlodipiin

Reproduktsiooniuringud rottidel ja hiirtel on näidanud poegimise hilinemist, poegimisaja pikenemist ning poegade elulemuse vähenemist annuste juures, mis ületavad ligikaudu 50 korda maksimaalset soovitatud (mg/kg alusel) annust inimesel.

Amlodipiini ravi saanud rottidel (isasloomad 64 päeva ja emasloomad 14 päeva jooksul enne paaritumist) puudus mõju viljakusele annuste juures kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne* maksimaalne mg/m² alusel arvatud inimestele soovitatud annus 10 mg). Teises uuringus manustati isastele rottidele 30 päeva jooksul amlodipiinbensilaati annuses, mis on võrreldav mg/kg alusel annusega inimestel. Täheledata plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni vähenemist, samuti vähenes spermatoosidide tihedus, küpsete spermatoosidide ja Sertoli rakkude arv.

Kahe aasta vältel toiduga amlodipiini saanud rottidel ja hiirtel, kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5, 1,25, ja 2,5 mg/kg ööpäevas, ei ilmnenud mingeid kartsinogeensuse tunnuseid. Suurim annus (hiirtel sama kui, ja rottidel kahekordne* maksimaalne, mg/m² alusel arvatud soovitatud kliiniline annus 10 mg) oli lähedal maksimaalsele talutavale annusele hiirtel, kuid mitte rottidel.

Mutageensuse uuringud ei näidanud ravimiga seotud toimeid ei geeni ega kromosoomi tasemel.

* Põhineb patsiendil kehakaaluga 50 kg.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumvesinikkarbonaat
Povidoon K 30 (E1201)
Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Naatriumitärklisglükoat (Tüüp A)
Magneesiumstearaat (E572)
Kaltsiumvesinikfosfaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.
Hoida tabletipurk tihedalt suletuna, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valge läbipaistmatu polüpropüleenist tabletipurk ja valge läbipaistmatu polüetüleenist kork, mis sisaldab niiskust imavat geeli ja turvaelemendiga polüetüleenist voolavuse vähendajat.

5 mg/5 mg: Pakendid sisaldavad 10, 30, 50, 60, 90, 90 (3x30), 100 ja 120 (2x60) tabletti.
5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg ja 10 mg/10 mg: Pakendid sisaldavad 30, 50, 60, 90, 90 (3x30), 100 ja 120 (2x60) tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBRID

5 mg/5 mg: 838814

5 mg/10 mg: 838614
10 mg/5 mg: 838714
10 mg/10 mg: 838414

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.02.2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.02.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

september 2020