

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viacoram 3,5 mg / 2,5 mg tabletės

Viacoram 7 mg / 5 mg tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje tabletėje yra 2,378 mg perindoprilio, atitinkančio 3,5 mg perindoprilio arginino ir 3,4675 mg amlodipino besilato, atitinkančio 2,5 mg amlodipino.

Vienoje tabletėje yra 4,756 mg perindoprilio, atitinkančio 7 mg perindoprilio arginino ir 6,935 mg amlodipino besilato, atitinkančio 5 mg amlodipino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: 31,62 mg laktozės monohidrato.


Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: 63,23 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Tabletė.

Balta apvali 5 mm skersmens tabletė.

Balta apvali 6 mm skersmens tabletė, kurios vienoje pusėje išraižyta .

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Viacoram skirtas suaugusiųjų pirminės arterinės hipertenzijos gydymui.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Vaistinis preparatas vartojamas per burną.

Viacoram 3,5 mg / 2,5 mg skiriamas kaip pirmojo pasirinkimo vaistinis preparatas pacientams, kuriems diagnozuota arterinė hipertenzija.

Rekomenduojama pradinė Viacoram dozė yra 3,5 mg / 2,5 mg vieną kartą per parą kasdien.

Po mažiausiai keturių gydymo savaitių dozę galima padidinti iki 7 mg/5 mg vieną kartą per parą kasdien pacientams, kurių kraujospūdis nepakankamai kontroliuojamas Viacoram 3,5 mg / 2,5 mg doze.

#### ***Ypatingos pacientų grupės***

*Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius)*

Viacoram negalima skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos pažeidimas (kreatinino klirensui esant mažesniau kaip 30 ml/min.) (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kuriems yra vidutinis inkstų funkcijos pažeidimas (kreatinino klirensas tarp 30 ml/min. ir 60 ml/min.) pradinė rekomenduojama Viacoram dozė yra 3,5 mg / 2,5 mg kas antrą parą. Pacientams, kurių kraujospūdis kontroliuojamas nepakankamai, 3,5 mg / 2,5 mg Viacoram dozė galima vartoti vieną kartą per parą kasdien. Jei reikia, pacientams, kurių kraujospūdis kontroliuojamas nepakankamai, dozę galima padidinti. Įprastai pacientams reikia reguliariai sekti kreatinino ir kalio koncentracijas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

*Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius)*

Viacoram skiriamas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, būtinas atsargumas.

#### *Senyvi pacientai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius)*

Viacoram saugumas ir veiksmingumas senyviems pacientams yra nustatytas. Gydytas turi būti pradėtas atsargiai, atsižvelgiant į inkstų funkciją.

Pradėjus gydymą, prieš didinant dozę, būtina stebėti inkstų funkciją, ypač 75 metų ir vyresniems pacientams. Įprastai pacientams reikia reguliariai sekti kreatinino ir kalio koncentracijas.

#### *Vaikų populiacija*

Viacoram saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams dar neištirti. Duomenų nėra.

#### *Vartojimo metodas*

Vartojama po vieną Viacoram tabletę vieną kartą per parą, patartina ryte, prieš valgį.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms, AKF inhibitoriams, dihidropiridinių dariniams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;
- sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius); kada nors buvusi angioedema, susijusi su gydymu AKF inhibitoriais;
- paveldėta arba idiopatinė angioedema;
- antrasis ir trečiasis nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius);
- sunki hipotenzija;
- šokas, įskaitant kardiogeninį šoką;
- kairiojo skilvelio išvarymo trakto obstrukcija (pvz., didelio laipsnio aortos stenozė);
- hemodinamiškai nestabilus širdies nepakankamumas po ūminio miokardo infarkto;
- Viacoram vartojimas kartu su aliskirenu pacientams, sergantiems cukriniu diabetu arba esant inkstų nepakankamumui ( $GFR < 60 \text{ ml/min./1,73 m}^2$ ) (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius);
- ekstrakorporinis gydymas, kuriam vykstant kraujas kontaktuoja su neigiamą krūvį turinčiais paviršiais (žr. 4.5 skyrių);
- reikšminga abipusė inkstų arterijų stenozė arba inkstų arterijos stenozė esant vieninteliam veikiančiam inkstui (žr. 4.4 skyrių);
- vartojimas kartu su sakubitriolio ir valsartano deriniu. Perindoprilis negali būti pradėtas skirti anksčiau nei 36 valandos po paskutinės sakubitriolio ir valsartano derinio dozės suvartojimo (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Specialūs įspėjimai

##### *Padidėjęs jautrumas ir angioedema*

Retais atvejais pacientams, gydytiems AKF inhibitoriais, įskaitant perindoprilį, pasireiškė veido, galūnių, lūpų, gleivinių, liežuvio, balso plyšio ir (arba) gerklų angioedema (žr. 4.8 skyrių).

Angioedema gali atsirasti bet kuriuo gydymo momentu. Tokiais atvejais reikėtų nedelsiant nutraukti Viacoram vartojimą ir pradėti atitinkamą būklės stebėjimą, kuris turėtų būti tęsiamas, kol visiškai išnyks simptomai. Tik veido ir lūpų paburkimas paprastai praicina negydomas, tačiau norint palengvinti simptomus galima pavartoti antihistamininių preparatų.

Angioedema, susijusi su gerklų paburkimu, gali baigtis mirtimi. Jeigu paburksta liežuvis, balso plyšys arba gerklos, dėl ko gali užsikimšti oro takai, reikėtų nedelsiant imtis neatidėliotinos pagalbos priemonių. Tuo tikslu galima suleisti adrenalino ir (arba) kvėpavimo takus palaikyti atvirus. Pacientą turėtų atidžiai stebėti gydytojai, kol simptomai visiškai išnyks ir būklė ilgesnį laiką išliks stabili.

Pacientams, kuriems kada nors yra buvusi angioedema, nesusijusi su gydymu AKF inhibitoriais, gali būti didesnė rizika pasireikšti angioedemai vartojant Viacoram (žr. 4.3 skyrių).

Retais atvejais pacientams, gydytiems AKF inhibitoriais, pasireiškė žarnyno angioedema. Šie pacientai juto pilvo skausmą (esant pykinimui ar vėmimui arba jų nesant); kai kuriais atvejais prieš tai nebuvo veido angioedemos, o C-1 esterazės koncentracija buvo normali. Angioedema diagnozuojama atliekant pilvo KT ar ultragarsinį tyrimą arba nustatoma operacijos metu, o jos simptomai praeina nustojus vartoti AKF inhibitorių. Jeigu AKF inhibitorių vartojantiems pacientams pasireiškia pilvo skausmas, atliekant diferencinę diagnostiką reikia nepamiršti ir žarnyno angioedemos (žr. 4.8 skyrių).

Perindoprilio negalima vartoti kartu su sakubitrilo ir valsartano deriniu dėl padidėjusios angioneurozinės edemos rizikos (žr. 4.3 skyrių). Sakubitrilo ir valsartano derinio negalima pradėti vartoti tol, kol nepaėjo 36 valandos po paskutinės perindoprilio dozės suvartojimo. Nutraukus sakubitrilo ir valsartano derinio vartojimą, gydymo perindoprilium negalima pradėti tol, kol nepaėjo 36 valandos po paskutinės sakubitrilo ir valsartano derinio dozės suvartojimo (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). AKF inhibitorius vartojant kartu su NEP inhibitoriais (pvz. racekadotrilium), mTOR inhibitoriais (pvz.: sirolimuzu, everolimuzu, temsirolimuzu) ir gliptiniais (pvz.: linagliptinu, saksagliptinu, sitagliptinu, vildagliptinu) gali būti didesnė angioneurozinės edemos (pvz.: kvėpavimo takų ir liežuvio patinimo su kvėpavimo sutrikimu arba be kvėpavimo sutrikimo) atsiradimo rizika (žr. 4.5 skyrių). Reikia imtis atsargumo priemonių pradedant gydymą racekadotrilium, mTOR inhibitoriais (pvz.: sirolimuzu, everolimuzu, temsirolimuzu) ir gliptiniais (pvz.: linagliptinu, saksagliptinu, sitagliptinu, vildagliptinu) pacientams, kurie jau vartoja AKFI inhibitorius.

Todėl prieš pradedant gydyti NEP inhibitoriais (pvz., racekadotrilium) pacientus, kurie vartoja perindoprilį, reikia atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį.

#### *Anafilaksinės reakcijos mažo tankio lipoproteinų (MTL) aferezės metu*

AKF inhibitoriais gydomiems pacientams atliekant MTL aferezę dekstrano sulfatu, retais atvejais pasireiškė gyvybei pavojingos anafilaksinės reakcijos. Tokių reakcijų buvo išvengta laikinai pertraukus gydymą AKF inhibitoriumi prieš kiekvieną aferezės seansą.

#### *Anafilaksinės reakcijos atliekant desensibilizaciją*

Pacientams, vartojantiems AKF inhibitorių desensibilizacijos (pvz., nuo plėviasparnių nuodų) metu, pasireiškė anafilaksinės reakcijos. Tie patys pacientai šių reakcijų išvengė, laikinai nutraukę AKF inhibitorių vartojimą, tačiau reakcijos vėl pasireiškė netyčia pavartojus AKF inhibitorių.

#### *Pacientai, kuriems atliekamos hemodializės*

Buvo pranešta apie anafilaksines reakcijas pacientams, kuriems vartojant AKF inhibitorių, buvo atliekamos dializės naudojant didelio laidumo membranas. Apsvarsčius, tokiems pacientams dializei reikia naudoti kitokias membranas arba juos gydyti kitos grupės antihipertenziniais vaistiniais preparatais.

#### *Neutropenija, agranulocitozė, trombocitopenija ir anemija*

Yra duomenų, kad pacientams, vartojantiems AKF inhibitorių, pasitaikė neutropenijos, agranulocitozės, trombocitopenijos ir anemijos atvejų. Pacientams, kurių inkstų funkcija normali ir nėra kitų komplikuojančių veiksnių, neutropenija atsiranda retai. Ypač atsargiai Viacoram turėtų vartoti pacientai, sergantys kolageninėmis kraujagyslių ligomis (kolagenozėmis), gydomi imunosupresiniais vaistiniais preparatais, vartojantys alopurinolį ar prokainamidą arba esant šių komplikuojančių veiksnių deriniui, ypač jeigu jau sutrikusi inkstų funkcija. Kai kurie iš šių pacientų susirgo sunkiomis infekcijomis, kurios keletu atvejų buvo atsparios intensyviai gydymui antibiotikais. Jei tokie pacientai vartoja Viacoram, patartina nuolat stebėti baltųjų kraujo kūnelių skaičių, o pacientams nurodyti, kad praneštų apie bet kokią infekcijos požymį (pvz., gerklės skausmą, karščiavimą).

#### *Dviguba renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) blokada*

Yra įrodymų, kad, kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorius arba aliskireną, padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos sutrikimo (įskaitant ūminį inkstų funkcijos nepakankamumą) rizika. Todėl dviguba RAAS blokada, derinant AKF inhibitorius, angiotenzino II receptorių blokatorius arba aliskireną, nerekomenduojama.

Jeigu manoma, kad gydymas dviguba blokada yra tikrai reikalingas, jį galima skirti tik prižiūrint specialistams, dažnai atidžiai stebint paciento inkstų funkciją, elektrolitų koncentraciją ir kraujospūdį. AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių negalima vartoti tuo pat metu pacientams, sergantiems diabetine nefropatija.

#### *Pirminis hiperaldosteronizmas*

Pacientams, sergantiems pirminiu hiperaldosteronizmu, paprastai nebus stebimas atsakas į gydymą antihipertenziniais preparatais, kurie slopina renino ir angiotenzino sistemą. Todėl tokiais atvejais šio preparato skirti nerekomenduojama.

#### *Nėštumas*

Nėščių moterų pradėti gydyti Viacorom negalima. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas Viacorom yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistinėmis preparatais, kurių vartojimo saugumas nėštumo metu ištirtas. Nustačius nėštumą, gydymą Viacorom būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

#### *Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Viacoram kontraindikuojamas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos nepakankamumas (kai kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.) (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kuriems yra vidutinis inkstų funkcijos nepakankamumas (kreatinino klirensas tarp 30 ml/min. ir 60 ml/min.) pradinė rekomenduojama Viacorom dozė yra 3,5 mg/2,5 mg kas antrą dieną (žr. 4.2 skyrių). Šiems pacientams įprasta procedūra yra stebėti kalio ir kreatinino koncentraciją (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Kai kuriems AKF inhibitorių vartojantiems pacientams, sergantiems abipuse inkstų arterijų stenoze ar vienintelio inksto arterijos stenoze, buvo nustatytas šlapalo koncentracijos kraujyje ir kreatinino koncentracijos kraujo serume padidėjimas, paprastai laikinas, išnykstantis nutraukus gydymą. Tai ypač tikėtina pacientui sergant inkstų funkcijos nepakankamumu. Jei kartu yra ir renovaskulinė hipertenzija, sunkios hipotenzijos ir inkstų funkcijos nepakankamumo rizika didesnė. Kai kuriems hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems anksčiau nebuvo pastebėta inkstų kraujagyslių ligų požymių, padidėja šlapalo koncentracija kraujyje ir kreatinino koncentracija kraujo serume. Paprastai šie pokyčiai būna nedideli ir laikini, ypač kai perindoprilis vartojamas kartu su diuretikais. Tai labiau būdinga pacientams, kuriems jau sutrikusi inkstų funkcija.

Pacientai, kuriems yra inkstų funkcijos nepakankamumas, gali vartoti normalią amlodipino dozę. Amlodipino koncentracijos kraujo plazmoje pokyčiai nėra susiję su inkstų pažeidimo laipsniu. Amlodipinas dializės būdu nepasišalina.

#### *Inkstų transplantacija*

Kadangi nėra Viacorom skyrimo pacientams, kuriems neseniai atlikta inkstų transplantacija, patirties, šiais atvejais gydymas Viacorom nerekomenduojamas.

#### *Renovaskulinė hipertenzija*

Yra padidėjusi hipotenzijos ir inkstų funkcijos nepakankamumo rizika tuomet, kai pacientai su abiejų inkstų arterijų stenoze arba vienintelio funkcionuojančio inksto stenoze gydomi AKF inhibitoriais (žr. 4.3 skyrių). Tam įtakos gali turėti gydymas diuretikais. Inkstų funkcijos nepakankamumas gali atsirasti esant tik minimaliems kreatinino koncentracijos kraujo serume pokyčiams net ir pacientams, kuriems yra vienos inkstų arterijos stenoze.

#### *Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Retais atvejais AKF inhibitoriai buvo susiję su sindromu, kuris prasideda cholestazine gelta ir progresuoja iki žaibinės kepenų nekrozės ir (kartais) mirties. Šio sindromo mechanizmas nėra aiškus. Pacientai, kuriems vartojant Viacorom atsirado gelta ar žymiai padidėjo kepenų fermentų aktyvumas, turėtų nebevertoti Viacorom ir būti atitinkamai stebimi gydytojų (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, amlodipino pusinės eliminacijos laikas pailgėja, o koncentracijos ploto po kreive (AUC) rodmenys yra didesni.

#### *Senyvi pacientai*

Senyviems pacientams pradėti gydymą ir dozę didinti reikia atsargiai, atsižvelgiant į jų inkstų funkciją.

Prieš didinant preparato dozę reikia stebėti inkstų funkciją. Todėl įprastai pacientams reikia reguliariai sekti kalio ir kreatinino koncentracijas (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

#### Atsargumo priemonės

##### *Hipertenzinė krizė*

Amlodipino saugumas ir veiksmingumas, gydant hipertenzinę krizę, nėra nustatyti.

##### *Pacientai, sergantys širdies nepakankamumu*

Pacientus, kuriems yra širdies nepakankamumas, reikia gydyti atsargiai.

Pacientai, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, Viacoram turi vartoti atsargiai, nes amlodipinas gali padidinti širdies ir kraujagyslių sutrikimų riziką ir mirštamumą nuo jų ateityje.

##### *Hipotenzija*

Dėl AKF inhibitorių gali staiga kristi kraujospūdis. Simptominė hipotenzija retai pasireiškia pacientams, kuriems yra nekomplikuota hipertenzija, ir dažniau būna asmenims, kurių kraujo tūris yra sumažėjęs, pvz., dėl diuretikų vartojimo, mažiau vartojant druskos, atliekant dializę, dėl viduriavimo ar vėmimo, taip pat sergant sunkia nuo renino priklausoma hipertenzija (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius). Gydant Viacoram pacientus, kuriems yra didelė simptominės hipotenzijos rizika, reikėtų atidžiai stebėti kraujospūdį, inkstų funkciją ir kalio koncentraciją kraujo serume.

Panašiai dėmesį reikia atkreipti į išemine širdies liga ar smegenų kraujagyslių liga sergančius pacientus, kuriems kraujospūdžio sumažėjimas gali sąlygoti miokardo infarktą ar insultą.

Jei pasireiškia hipotenzija, pacientą reikėtų paguldyti aukštelinė, jei reikia – skirti intraveninę natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuziją. Laikina hipotenzija nėra kontraindikacija vėliau vartoti vaistinių preparatų: jį galima vartoti, kai tik padidėja kraujospūdis, padidinus kraujo tūrį.

##### *Aortos ir mitralinio vožtuvo stenozė ir hipertrofinė kardiomiopatija*

AKF inhibitorių reikėtų atsargiai skirti pacientams, kuriems yra mitralinio vožtuvo stenozė ir sutrikęs nutekėjimas iš kairiojo skilvelio, pvz., aortos stenozė ar hipertrofinė kardiomiopatija.

##### *Rasė*

AKF inhibitoriai juodaodžiams pacientams angioedemą sukelia dažniau, palyginti su nejuodaodžiais. Kaip ir vartojant kitus AKF inhibitorius, AKF inhibitoriai juodaodžiams kraujospūdį gali mažinti ne taip veiksmingai kaip nejuodaodžiams, tikriausiai dėl to, kad hipertenzija sergantiems juodaodžiams dažniau pasitaiko būklės, kai yra mažas renino kiekis.

##### *Kosulys*

Yra duomenų, kad vartojant Viacoram atsiranda kosulys. Kosulys apibūdinamas kaip neproduktyvus, nuolatinis ir išnykstantis nutraukus gydymą AKF inhibitoriais. Į AKF inhibitorių sukeltą kosulį reikėtų atsižvelgti atliekant kosulio diferencinę diagnostiką.

##### *Operacija ir nejautra*

Pacientams, kuriems atliekamos didelės operacijos ar nejautrai taikomi preparatai, sukiantys hipotenziją, perindoprilis gali užblokuoti angiotenzino II susidarymą dėl kompensacinio renino atsipalaidavimo. Likus parai iki operacijos, gydymą Viacoram reikėtų nutraukti. Jei pasireiškia hipotenzija ir manoma, kad ją sukėlė šis mechanizmas, ją koreguoti galima didinant kraujo tūrį.

##### *Hiperkalemija*

Pastebėta, kad kai kuriems pacientams, gydomiems AKF inhibitoriais, įskaitant perindoprilį, padidėja kalio koncentracija kraujo serume. Rizikos faktoriai hiperkalemijai atsirasti yra inkstų nepakankamumas, inkstų funkcijos pablogėjimas, amžius (> 70 metų), cukrinis diabetas, gretutinės būklės, ypač dehidratacija, ūminė širdies dekomensacija, metabolinė acidozė ir kartu vartojami kalį tausojantys diuretikai (pvz., spironolaktonas, eplerenonas, triamterenas ar amiloridas, vartojami po vieną ar deriniais vienas su kitu), kalio papildai ar druskos pakaitalai, kuriuose yra kalio; arba kitų vaistinių, preparatų, didinančių kalio koncentraciją serume (pvz., heparino, kitų AKF inhibitorių,

angiotenzino-II antagonistų, acetilsalicilo rūgšties  $\geq 3$  g per parą, COX-2 inhibitorių ir neselektyvių NVNU, imunosupresinių preparatų, tokių kaip ciklosporinas ar takrolimas, trimetoprimas ir kotrimoksazolas, kuris dar žinomas kaip trimetoprino ir sulfametoksazolo darinys), vartojimas. Jeigu kalio papildai, kalį tausojantys diuretikai arba druskos pakaitalai, kuriuose yra kalio, vartojami esant sutrikusiai inkstų funkcijai, kalio koncentracija kraujo serume gali gerokai padidėti. Hiperkalemija gali sukelti pavojingas, kartais mirtinas aritmijas. Jeigu galvojama, kad pacientui tinka kartu vartoti Viacorą ir kurį nors pirmiau minėtą preparatą, tuos preparatus reikia vartoti atsargiai ir dažnai tikrinti kalio koncentraciją serume (žr. 4.5 skyrių).

#### *Cukriniu diabetu sergantys pacientai*

Cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kurie vartoja geriamuosius vaistus nuo diabeto arba insuliną, reikėtų atidžiai kontroliuoti glikemiją pirmąjį gydymosi Viacorą mėnesį (žr. 4.5 skyrių).

#### *Kalį tausojantys vaistai, kalio papildai ar druskos pakaitalai, kuriuose yra kalio*

Nerekomenduojama tuo pat metu vartoti Viacorą ir kalį tausojančių vaistų, kalio papildų ar druskos pakaitalų, kuriuose yra kalio (žr. 4.5 skyrių).

#### *Pagalbinės medžiagos*

Vaistiniame preparate yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

#### **Kartu vartojami AKF inhibitoriai ir angiotenzino receptorių blokatoriai**

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad dviguba RAAS blokada, derinant AKF inhibitorius, angiotenzino II receptorių blokatorius arba aliskireną, yra susijusi su didesne tokių nepageidaujamų poveikių kaip hipotenzija, hiperkalemija ir susilpnėjusi inkstų funkcija (įskaitant ūminį inkstų funkcijos nepakankamumą) rizika, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

#### **Vaistiniai preparatai, didinantys angioneurozinės edemos riziką.**

AKF inhibitorių negalima vartoti kartu su sakubitriolio ir valsartano deriniu, nes gali padidėti angioneurozinės edemos rizika (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

AKF inhibitorius vartojant kartu su racekadotrioliu, mTOR inhibitoriais (pvz.: sirolimuzu, everolimuzu, temsirolimuzu) ir gliptiniais (pvz.: linagliptinu, saksagliptinu, sitagliptinu, vildagliptinu) gali būti didesnė angioneurozinės edemos atsiradimo rizika (žr. 4.4 skyrių).

#### **Vaistiniai preparatai, sukeliantys hiperkalemiją**

Kai kurie vaistiniai preparatai ar preparatų klasės gali padidinti hiperkalemijos riziką: aliskirenas, kalio druskos, kalį tausojantys diuretikai, AKF inhibitoriai, angiotenzino II receptorių antagonistai, NVNU, heparinai, imunosupresiniai preparatai, pavyzdžiui, ciklosporinas ar takrolimuzas, trimetoprimas ir kotrimoksazolas (trimetoprino ir sulfametoksazolo darinys). Šių vaistinių preparatų derinys su Viacorą didina hiperkalemijos riziką (žr. 4.4 skyrių). Viacorą vartoti kartu su pirmiau minėtais vaistiniais preparatais nerekomenduojama. Jeigu vis dėlto šių vaistinių preparatų derinys būtinas, jų reikia vartoti atsargiai ir dažnai stebėti kalio kiekį kraujo serume.

#### **Kartu vartoti kontraindikuojama (žr. 4.3 skyrių)**

##### Aliskirenas

Pacientams, sergantiems diabetu arba esant sutrikusiai inkstų funkcijai, padidėja hiperkalemijos rizika, pablogėja inkstų funkcija, padidėja sergamumas širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis bei mirštamumas nuo jų.

##### Ekstrakorporinis gydymas

Nepatariama taikyti gydymo Viacorą kartu su ekstrakorporiniu gydymu, kurio metu kraujas kontaktuoja su neigiamą krūvį turinčiais paviršiais, tai yra taikant dializę arba hemofiltraciją, naudojant tam tikras didelio laidumo membranas (pvz., poliakrilnitrilo membranas) bei žemo tankio

lipoproteinų aferezę su dekstrano sulfatu, nes yra didesnė sunkių anafilaktoidinių reakcijų rizika (žr. 4.3 skyrių). Jeigu būtina taikyti tokį gydymą, reikėtų apsvarstyti kitokio tipo membranos taikymo dializei galimybę arba kitos klasės antihipertenzinio preparato skyrimo galimybę.

#### Sakubitrilas/valsartanas

Perindoprilio negalima vartoti kartu su sakubitrilo ir valsartano deriniu, nes kartu slopinant nepriliziną (NEP) ir AKF gali padidėti angioneurozinės edemos rizika. Sakubitrilo ir valsartano derinio negalima pradėti vartoti tol, kol nepraėjo 36 valandos po paskutinės perindoprilio dozės suvartojimo. Nutraukus sakubitrilo ir valsartano derinio vartojimą, gydymo perindoprilium negalima pradėti tol, kol nepraėjo 36 valandos po paskutinės sakubitrilo ir valsartano derinio dozės suvartojimo (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

#### Kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių)

##### Estramustinas

Padidėjusi šalutinių reiškinių, pvz., angioneurozinės edemos (angioedemos), rizika.

#### Kalį tausojantys diuretikai (pvz., triamterenas, amiloridas), kalis (druskų pavidalu)

Hiperkalemija (galimai mirtina), ypač esant inkstų funkcijos sutrikimui (sinerginis hiperkaleminis poveikis). AKF inhibitorių draudžiama vartoti kartu su hiperkalemiją sukeliančiomis medžiagomis, nebent hipokalemijos atveju.

Viacoram vartoti kartu su pirmiau minėtais preparatais nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jeigu vis dėlto šių preparatų derinys būtinas, jų reikia vartoti atsargiai ir dažnai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Apie spironolaktono vartojimą, esant širdies funkcijos nepakankamumui, žr. toliau.

#### Litis

Aprašyta, kad litį ir AKF inhibitorius vartojant tuo pačiu metu, laikinai padidėja ličio koncentracija kraujo serume ir jo toksiškumas. Viacoram vartoti kartu su ličiu nerekomenduojama. Jeigu tai būtina, reikėtų atidžiai stebėti ličio koncentraciją kraujo serume (žr. 4.4 skyrių).

#### Dantrolenas (infuzija)

Gyvūnams buvo stebima mirtinas skilvelių virpėjimas bei širdies ir kraujagyslių kolapsas, susijęs su hiperkalemija po verapamilio ir intraveninio dantroleno skyrimo. Dėl hiperkalemijos rizikos rekomenduojama vengti kartu skirti Viacoram, kuriame yra kalcio kanalų blokatoriaus amlodipino, pacientams, kuriems yra įtariama piktybinė hipertermija, bei piktybinės hipertermijos gydymo metu.

#### **Kartu vartojant būtina ypatinga priežiūra**

#### Vaistai nuo diabeto (insulinas, geriamieji hipoglikeminiai preparatai)

Epidemiologinių tyrimų duomenimis, kartu vartojant AKF inhibitorių ir preparatų nuo cukrinio diabeto (insulinų, geriamųjų hipoglikeminių preparatų) gali sustiprėti gliukozės koncentraciją kraujyje mažinantis poveikis. Didesnė tikimybė, kad šis fenomenas pasireikš pirmąsias kombinuoto gydymo savaites bei pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos nepakankamumas.

#### Baklofenas

Sustiprėja antihipertenzinis poveikis. Būtina stebėti kraujospūdį ir prireikus koreguoti antihipertenzinių vaistų dozę.

#### Kalio netausojantys diuretikai

Pacientams, vartojantiems diuretikus, ypač tiems, kuriems yra kraujo tūrio ir (arba) druskos stoka, pradėjus gydymą AKF inhibitoriais gali pernelyg sumažėti kraujospūdis. Hipotenzinio poveikio galimybę galima sumažinti nutraukiant diuretikų vartojimą, padidinant kraujo tūrį ar pavartojus daugiau druskos prieš pradėdant gydymą Viacoram.

Esant arterinei hipertenzijai, jei anksčiau skirtas gydymas diuretikais sukėlė druskos ar kraujo tūrio stoką, prieš pradėdant gydymą Viacoram būtina nutraukti diuretikų vartojimą – tokiu atveju vėliau galima skirti kalio netausojančio diuretiką.

Pirmąsias kelias gydymo Viacoram savaites būtina stebėti inkstų funkciją (kreatinino koncentraciją).

#### Kalį tausojantys diuretikai (eplerenonas, spironolaktonas)



Kai eplerenono ar spironolaktono vartojama nuo 12,5 mg iki 50 mg per parą dozėmis, kartu vartojant mažas AKF inhibitorių dozes, gydant II–IV klasių (pagal NYHA) širdies funkcijos nepakankamumą, kai išmetimo frakcija < 40 %, anksčiau vartojus AKF inhibitorių ir kilpinių diuretikų, yra hiperkalemijos, galimai mirtinos, rizika, ypač jeigu nestebima, kaip pacientai laikosi šio derinio vartojimo rekomendacijų.

Prieš pradėdami gydymą šiuo deriniu patikrinkite, ar nėra hiperkalemijos ir inkstų funkcijos sutrikimo. Pirmąjį gydymo mėnesį rekomenduojamas atidus kalio ir kreatinino kraujyje stebėjimas kartą per savaitę gydymo pradžioje ir kartą per mėnesį – vėliau.

#### Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), įskaitant aspiriną $\geq 3$ g per parą

AKF inhibitorių vartojant kartu su nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (acetilsalicilo rūgšties dozėmis nuo uždegimo, COX-2 inhibitoriais ir neselektyviais NVNU), gali sumažėti jų kraujospūdį mažinantis poveikis. Kartu vartojant Viacorą ir NVNU gali padidėti inkstų funkcijos pablogėjimo rizika, įskaitant ūminio inkstų nepakankamumo galimybę, ir padidėti kalio kiekis serume, ypač tiems pacientams, kurių inkstų funkcija ir anksčiau buvo bloga. Skirti vartoti šį derinį reikia atsargiai, ypač senyviems pacientams. Pacientai turi gerti pakankamai skysčių, o inkstų funkciją reikia patikrinti gydymo pradžioje ir reguliariai stebėti gydymo metu.

#### Ciklosporinas

AKF inhibitorių vartojant su ciklosporinu gali pasireikšti hiperkalemija. Rekomenduojama stebėti kalio koncentraciją kraujo serume.

#### Heparinas

AKF inhibitorių vartojant su heparinu gali pasireikšti hiperkalemija. Rekomenduojama stebėti kalio koncentraciją kraujo serume.

#### Racekadotrilis

Žinoma, kad AKF inhibitoriai (pvz., perindoprilis) sukelia angioedemą. Ši rizika gali būti didesnė vartojant kartu racekadotrilį (vaistinis preparatas viduriavimui stabdyti) (žr. 4.4 skyrių).

#### mTOR inhibitoriai (pvz.: sirolimuzas, everolimuzas, temsirolimuzas)

Pacientams, gydomiems kartu mTOR inhibitoriais, gali būti didesnė angioneurozinės edemos (angioedemos) rizika (žr. 4.4 skyrių).

#### Gliptinai (pvz.: linagliptinas, saksagliptinas, sitagliptinas, vildagliptinas)

Pacientams, kartu vartojantiems AKF inhibitorių, dėl gliptinų sumažintos dipeptidilpeptidazės IV (DPP-IV) aktyvumo, gali padidėti angioneurozinės edemos rizika.

#### CYP3A4 induktoriai

Kartu vartojant žinomų CYP3A4 induktorių, amlodipino koncentracija kraujo plazmoje gali kisti, todėl reikia stebėti kraujospūdį ir įvertinti dozės koregavimo poreikį vartojant šių vaistinių preparatų kartu ir po jų pavartojimo, ypač jeigu kartu vartojama stiprių CYP3A4 induktorių (pvz., rifampicino ar paprastosios jonažolės [*Hypericum perforatum*] preparatų).

#### CYP3A4 inhibitoriai

Kartu su amlodipinu vartojant stiprių ar vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorių (proteazių inhibitorių, azolinių priešgrybelinių preparatų, makrolidų, pavyzdžiui, eritromicino ar klaritromicino, verapamilio ar diltiazemo) gali reikšmingai padidėti amlodipino koncentracija plazmoje. Kliniškai šie farmakokinetikos ypatumai gali būti ryškesni senyvo amžiaus pacientams. Taigi gali prireikti klinikinio stebėjimo ir Viacorą dozės koregavimo.

Padidėja hipotenzijos rizika pacientams, vartojantiems klaritromiciną kartu su amlodipinu.

Rekomenduojama atidžiai stebėti pacientus amlodipino vartojimo kartu su klaritromicinu metu.

#### **Kartu vartojant būtina tam tikra priežiūra**

#### Antihipertenziniai vaistai (pvz., beta adrenoblokatoriai) ir kraujagysles plečiantys vaistai

Šiuos vaistus vartojant kartu gali sustiprėti Viacoram kraujo spaudimą mažinantis poveikis. Vartojant kartu su nitroglicerinu ir kitais nitratais ar kitais kraujagysles plečiančiais vaistais, gali dar labiau sumažėti kraujo spaudimas, todėl juos reikia vartoti atsargiai.

#### Tricikliai antidepresantai, antipsichoziniai vaistai ir anestetikai

Kartu su Viacoram vartojant tam tikrų anestetikų, triciklių antidepresantų ir antipsichozinių vaistų, gali pernelyg stipriai sumažėti kraujospūdis.

#### Simpatomimetikai

Simpatomimetikai gali susilpninti antihipertenzinį Viacoram poveikį.

#### Kortikosteroidai, tetrakozaktidas

Sumažėja antihipertenzinis poveikis (kortikosteroidai sulaiko druskas ir vandenį).

#### Alfa adrenoblokatoriai (prazosinas, alfuzozinas, doksazosinas, tamsulozinas, terazozinas)

Sustiprėja antihipertenzinis poveikis ir padidėja ortostatinės hipotenzijos pavojus.

#### Amifostinas

Gali sustiprinti amlodipino antihipertenzinį poveikį.

#### Aukso preparatai

Pacientams, kurie gydomi injekciniais aukso preparatais (natrio aurotiomalatu) ir kartu vartoja AKF inhibitorių, įskaitant perindoprilį, retais atvejais pasireiškia nitritoidinės reakcijos (simptomai: veido paraudimas, pykinimas, vėmimas ir hipotenzija).

#### Greipfrutai

Viacoram vartoti kartu su greipfrutais ar greipfrutų sultimis nerekomenduojama, nes kai kuriems pacientams dėl to gali padidėti amlodipino biologinis įsisavinamumas, dėl kurio gali sustiprėti kraujo spaudimą mažinantis poveikis.

#### Takrolimuzas

Kyla kartu su amlodipinu vartojamo takrolimuzo koncentracijų kraujyje padidėjimo rizika. Norint išvengti takrolimuzo toksinio poveikio, takrolimuzu gydomiems pacientams, vartojantiems amlodipiną, reikia matuoti takrolimuzo koncentracijas kraujyje ir, jeigu reikia, keisti takrolimuzo dozę.

#### Žinduolių rapamicino taikinio (mTOR) inhibitoriai

mTOR inhibitoriai, tokie kaip sirolimuzas, temsirolimuzas ir everolimuzas yra CYP3A substratai. Amlodipinas yra silpnas CYP3A inhibitorius. Amlodipinas, vartojamas kartu su mTOR inhibitoriais, gali padidinti mTOR inhibitorių koncentraciją.

#### Ciklosporinas

Ciklosporino ir amlodipino sąveikos tyrimų su sveikais savanoriais ar kitomis populiacijomis neatlikta, išskyrus pacientus po inkstų persodinimo, kuriems buvo išmatuotos didesnės mažiausiosios ciklosporino koncentracijos (vidutiniškai 0 % - 40 %). Pacientams, kuriems buvo persodinti inkstai, vartojantiems amlodipiną, reikia apgalvotai matuoti ciklosporino koncentracijas ir, prireikus, mažinti ciklosporino dozę.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

Atsižvelgiant į šio sudėtinio vaistinio preparato sudedamųjų dalių poveikį nėštumo ir žindymo laikotarpiu, Viacoram nerekomenduojama vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą. Viacoram draudžiama vartoti antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrus.

Viacoram nerekomenduojama vartoti žindymo laikotarpiu. Toliau reikia nuspręsti, nustoti žindyti ar nustoti vartoti vaistus, atsižvelgiant į tai, kiek svarbus šis gydymas motinai.

## **Nėštumas**

### **Perindoprilis**

Pirmąjį nėštumo trimestrą AKF inhibitorių vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrus jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Epidemiologinių duomenų apie pirmąjį nėštumo trimestrą vartojamų AKF inhibitorių teratogeninio poveikio riziką nepakanka; tačiau negalima paneigti nedidelės rizikos. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AKF inhibitoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AKF inhibitorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą.

Žinoma, kad antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrus vartojami AKF inhibitoriai sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkalemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu AKF inhibitoriaus buvo vartota nuo antrojo nėštumo trimestro, rekomenduojama atlikti ultragarsinį inkstų funkcijos ir kaukolės tyrimą.

Naujagimius, kurių motinos vartojo AKF inhibitorių, reikia atidžiai stebėti dėl hipotenzijos (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

### **Amlodipinas**

Ar saugu amlodipiną vartoti nėštumo metu, nenustatyta.

Skiriant dideles dozes, tyrimuose su gyvūnais buvo stebimas toksinis poveikis reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Preparatą vartoti nėštumo metu rekomenduojama tik tuomet, kai nėra saugesnių alternatyvų ir kai pati liga sukelia didesnę riziką motinai ir vaisiui.

## **Žindymas**

### **Perindoprilis**

Kadangi nėra informacijos apie perindoprilio vartojimą žindymo metu, perindoprilio vartoti nerekomenduojama. Alternatyvus gydymas vaistu, geriau ištirtu dėl saugumo žindymo metu, yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius bei prieš laiką gimusius kūdikius.

### **Amlodipinas**

Amlodipinas išsiskiria į motinos pieną. Apskaičiuota motinos suvartotos dozės dalis, kurią gauna kūdikis, atitinka 3–7 % intervalą tarp kvartilų, o maksimalią dozę sudaro 15 %. Amlodipino poveikis kūdikiams nežinomas. Tęsti ar nutraukti žindymą arba tęsti ar nutraukti gydymą amlodipinu, reikia nuspręsti atsižvelgiant į galimą žindymo naudą kūdikiui ir gydymo amlodipinu naudą žindančiai motinai.

## **Vaisingumas**

### **Perindoprilis**

Nebuvo nustatyta jokio poveikio su reprodukcija susijusiam elgesiui ar vaisingumui.

### **Amlodipinas**

Gydant kalcio kanalų blokatoriais kai kuriems pacientams stebėti grįžtamieji spermatozoido galvutės biocheminiai pakitimai. Klinikinių duomenų, susijusių su potencialiu poveikiu vaisingumui, nepakanka. Viename tyrime su žiurkėmis buvo nustatytas šalutinis poveikis patinėliams (žr. 5.3 skyrių).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Viacoram poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas.

Perindoprilis ir amlodipinas gali silpnai ar vidutiniškai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jei preparatą vartojantiems pacientams pasireiškia galvos svaigimas ar skausmas, nuovargis, išsekimas arba pykinimas, gebėjimas reaguoti gali sutrikti.

Rekomenduojama imtis atsargumo priemonių, ypač gydymo Viacorom pradžioje.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Bendra nepageidaujamų reakcijų santrauka

Viacoram saugumo profilis buvo tiriamas 6 mėnesių trukmės kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 1 771 pacientas, iš kurių 887 vartojo Viacorom, 6 savaičių trukmės kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 837 pacientai, iš kurių 279 vartojo Viacorom, ir 8 savaičių placebo kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 1581 pacientas, iš kurių 249 vartojo Viacorom.

Šiuose klinikiniuose tyrimuose nebuvo nustatyta jokių reikšmingų naujų nepageidaujamų reakcijų vartojant sudedamąjį preparatą, palyginti su žinomu atskirų monokomponentų poveikiu.

Klinikinių tyrimų metu dažniausiai buvo aprašytos šios nepageidaujamos reakcijos: galvos svaigimas, kosulys ir edema.

Nepageidaujamos vaistų reakcijos, anksčiau aprašytos atskirų Viacorom komponentų (perindoprilio ir amlodipino) klinikiniuose tyrimuose ir (arba) iš pranešimų preparatams jau patekus į rinką, išvardytos toliau pateiktoje lentelėje, kadangi jų gali atsirasti vartojant fiksuotų dozių derinio preparatą.

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau aprašyti nepageidaujami poveikiai pastebėti gydymo Viacorom, atskirai vartojant perindoprilio arba amlodipino, metu ir suskirstyti naudojantis MedDRA klasifikacija pagal organų sistemas ir dažnį: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1000$ ), labai reti ( $< 1/10\ 000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

MedDRA Organų sistemų klasės	Nepageidaujami poveikiai	Dažnis		
		Viacoram (perindoprilis ir amlodipinas)	Amlodipinas	Perindoprilis
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	Sloga	-	Nedažni	Labai reti
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	Eozinofilija	-	-	Nedažni*
	Leukopenija ir neutropenija (žr. 4.4 skyrių)	-	Labai reti	Labai reti
	Agranulocitozė ar pancitopenija (žr. 4.4 skyrių)	-	-	Labai reti
	Trombocitopenija (žr. 4.4 skyrių)	-	Labai reti	Labai reti
	Hemolizinė anemija pacientams su įgimta G- 6PDH stoka (žr. 4.4 skyrių)	-	-	Labai reti
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	Padidėjusio jautrumo reakcijos	-	Labai reti	Nedažni
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	Hiperkalemija (žr. 4.4 skyrių)	Nedažni	-	Nedažni*
	Hiperglikemija	Nedažni	Labai reti	-

MedDRA Organų sistemų klasės	Nepageidaujami poveikiai	Dažnis		
		Viacoram (perindoprilis ir amlodipinas)	Amlodipinas	Perindoprilis
	Hiponatremija	-	-	Nedažni*
	Hipoglikemija (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)	-	-	Nedažni*
<b>Psichikos sutrikimai</b>	Nuotaikos sutrikimai (įskaitant nerimą)	-	Nedažni	Nedažni
	Nemiga	-	Nedažni	-
	Depresija	-	Nedažni	-
	Miego sutrikimai	-	-	Nedažni
	Sumišimas		Reti	Labai reti
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	Svaigulys (ypatingai gydymo pradžioje)	Dažni	Dažni	Dažni
	Galvos skausmas (ypatingai gydymo pradžioje)	-	Dažni	Dažni
	Mieguistumas (ypatingai gydymo pradžioje)	-	Dažni	Nedažni*
	Skonio pojūčio sutrikimas (disgeuzija)	-	Nedažni	Dažni
	Parestezija		Nedažni	Dažni
	Sinkopė	-	Nedažni	Nedažni*
	Hipestezija	-	Nedažni	-
	Drebulys	-	Nedažni	-
	Hipertonija	-	Labai reti	-
	Periferinė neuropatija	-	Labai reti	-
	Galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, galimai antrinis dėl pernelyg stipriai nukritusio kraujospūdžio didelę riziką turintiems pacientams (žr. 4.4 skyrių)	-	-	Labai reti
	Ekstrapiramidinis sutrikimas (ekstrapiramidinis sindromas)	-	Dažnis nežinomas	-
<b>Akių sutrikimai</b>	Regėjimo sutrikimas	-	Dažni	Dažni
	Dvejinimasis akyse	-	Dažni	-
<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>	Ūžesys		Nedažni	Dažni
	Galvos svaigimas ( <i>vertigo</i> )	-	-	Dažni

MedDRA Organų sistemų klasės	Nepageidaujami poveikiai	Dažnis		
		Viacoram (perindoprilis ir amlodipinas)	Amlodipinas	Perindoprilis
Širdies sutrikimai	Širdies plakimo pojūtis	-	Dažni	Nedažni*
	Tachikardija	-	-	Nedažni*
	Krūtinės angina	-	-	Labai reti
	Miokardo infarktas, galimai antrinis dėl per didelės hipotenzijos aukštos rizikos pacientų grupėje (žr. 4.4 skyrių)	-	Labai reti	Labai reti
	Aritmija (įskaitant bradikardiją, skilvelinę tachikardiją ir prieširdžių virpėjimą)	-	Nedažni	Labai reti
Kraujagyslių sutrikimai	Paraudimas	-	Dažni	-
	Hipotenzija (ir poveikis, susijęs su hipotenzija)	-	Nedažni	Dažni
	Vaskulitas	-	Labai reti	Nedažni*
	Reino (Raynaud) fenomenas	-	-	Dažnis nežinomas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys	Dažni	Nedažni	Dažni
	Dusulys	-	Nedažni	Dažni
	Bronchų spazmas	-	-	Nedažni
	Eozinofilinė pneumonija	-	-	Labai reti
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas	-	Dažni	Dažni
	Pykinimas	-	Dažni	Dažni
	Vėmimas	-	Nedažni	Dažni
	Virškinimo sutrikimas	-	Dažni	Dažni
	Viduriavimas	-	Dažni	Dažni
	Vidurių užkietėjimas	-	Dažni	Dažni
	Tuštėjimo pokyčiai	-	Dažni	-
	Burnos džiūvimas	-	Nedažni	Nedažni
	Dantenų hiperplazija	-	Labai reti	-
	Pankreatitas	-	Labai reti	Labai reti
	Gastritas	-	Labai reti	-
	Hepatitas, gelta	-	Labai reti	-

MedDRA Organų sistemų klasės	Nepageidaujami poveikiai	Dažnis		
		Viacoram (perindoprilis ir amlodipinas)	Amlodipinas	Perindoprilis
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	Citolizinis arba cholestazinis hepatitas (žr. 4.4 skyrių)	-	-	Labai reti
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	Išbėrimas, egzantema	-	Nedažni	Dažni
	Niežėjimas	-	Nedažni	Dažni
	Hiperhidrozė	-	Nedažni	Nedažni
	Nuplikimas	-	Nedažni	-
	Purpura	-	Nedažni	-
	Odos spalvos pokyčiai	-	Nedažni	-
	Pemfigoidas	-	-	Nedažni*
	Veido, galūnių, lūpų, gleivinių, liežuvio, balso plyšio ir (arba) gerklų angioedema (žr. 4.4 skyrių)	-	Labai reti	Nedažni
	Dilgėlinė	-	Nedažni	Nedažni
	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija	-	Labai reti	Nedažni*
	Daugiaformė raudonė	Nedažni	Labai reti	Labai reti
	Kvinkės ( <i>Quincke</i> ) edema	-	Labai reti	-
	Stivenso ir Džonsono ( <i>Stevens-Johnson</i> ) sindromas	-	Labai reti	-
	Eksfoliacinis dermatitas	-	Labai reti	-
	Toksinė epidermio nekrolizė	-	Dažnis nežinomas	
	Žvynelinės pasunkėjimas		-	Retas
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	Nugaros skausmas	-	Nedažni	-
	Kulkšnių tinimas		Dažni	-
	Mėšlungis	-	Dažni	Dažni
	Sąnarių skausmai, raumenų skausmai	-	Nedažni	Nedažni*
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	Šlapinimosi sutrikimas, naktinis šlapinimasis, šlapinimosi padažnėjimas	-	Nedažni	-
	Inkstų funkcijos nepakankamumas	-	-	Nedažni

MedDRA Organų sistemų klasės	Nepageidaujami poveikiai	Dažnis		
		Viacoram (perindoprilis ir amlodipinas)	Amlodipinas	Perindoprilis
	Ūminis inkstų nepakankamumas	-	-	Labai reti
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Erekcijos sutrikimas	-	Nedažni	Nedažni
	Ginekomastija	-	Nedažni	-
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Periferinė edema	Dažni	-	Nedažni*
	Edema	Labai dažni	-	-
	Bendras nuovargis	Nedažni	Dažni	-
	Silpnumas	-	Dažni	Dažni
	Krūtinės skausmas	-	Nedažni	Nedažni*
	Bendras negalavimas	-	Nedažni	-Nedažni*
	Skausmas	-	Nedažni	-
	Karščiavimas	-	-	Nedažni *
Tyrimai	Svorio didėjimas, svorio mažėjimas	-	Nedažni	-
	Šlapalo koncentracijos kraujyje padidėjimas	-	-	Nedažni*
	Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas	-	-	Nedažni*
	Bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas	-	-	Reti
	Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas	-	Labai reti	Reti
	Sumažėjęs hemoglobino ir hematokrito kiekis	-	-	Labai reti
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Pargriuvimas	-	-	Nedažni*

\* Dažnis apskaičiuojamas iš klinikinių tyrimų, kuriuose stebimi spontaniniuose pranešimuose nustatyti nepageidaujami poveikiai

Vartojant kitokius AKF inhibitorius, buvo pranešta apie sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromą (SAHSS). SAHSS gali būti laikomas labai reta galima komplikacija, susijusia su gydymu AKF inhibitoriais, įskaitant perindoprilį.

#### Papildoma informacija apie perindoprilio ir amlodipino derinį

Atsitiktinės atrankos, dvigubo kodavimo, placebo kontroliuojamas daugiau kaip 8 savaites trukęs tyrimas parodė, kad periferiniai pabrinkimai, atpažįstamas šalutinis amlodipino poveikis, rečiau buvo



pastebimas tiems pacientams, kurie vartojo perindoprilio 3,5 mg ir amlodipino 2,5 mg derinį, palyginti su pacientais, kurie vartojo tik 5 mg amlodipino (atitinkamai 1,6 % ir 4,9 %).

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/> esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt)), per interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>).

## **4.9 Perdozavimas**

Nėra duomenų apie Viacoram perdozavimą žmonėms.

Yra ribotas kiekis duomenų apie tyčinį amlodipino perdozavimą.

Esami duomenys rodo, kad stiprus perdozavimas gali sukelti pernelyg didelį periferinių kraujagyslių išsiplėtimą ir galimai refleksinę tachikardiją. Buvo gauta pranešimų apie žymią ir galimai pailgėjusią sisteminę hipotenziją net iki šoko bei įskaitant šoką, pasibaigusį mirtimi.

Kliniškai reikšminga hipotenzija, susijusi su amlodipino perdozavimu, rodo aktyvaus širdies ir kraujagyslių veiklos palaikymo poreikį, įskaitant dažną širdies ir kvėpavimo funkcijos stebėjimą, galūnių pakėlimą į viršų bei būtinybę atkreipti dėmesį į cirkuliuojančių skysčių tūrį bei šlapimo išsiskyrimą.

Kraujagysles sutraukiantis preparatas, jeigu nėra tokio preparato vartojimo kontraindikacijų, gali padėti atkurti kraujagyslių tonusą ir kraujo spaudimą. Į veną švirkščiamas kalcio gliukonatas gali padėti panaikinti kalcio kanalų blokados reiškinius.

Kai kuriais atvejais gali būti naudinga išplauti skrandį. Sveikiems savanoriams aktyvintosios anglies pavartojimas praėjus 2 valandoms po 10 mg amlodipino pavartojimo rodė amlodipino absorbcijos greičio sumažėjimą. Nepanašu, kad dializė būtų kiek nors naudinga, nes amlodipinas stipriai jungiasi prie kraujo plazmos baltymų.

Turima nedaug duomenų apie perindoprilio perdozavimą žmonėms. AKF inhibitorių perdozavimo simptomai gali būti hipotenzija, kraujotakos šokas, elektrolitų disbalansas, inkstų funkcijos sutrikimas, hiperventiliacija, tachikardija, širdies plakimo pojūtis, bradikardija, svaigulys, nerimas ir kosulys. Perdozavimo atveju rekomenduojama gydyti intravenine fiziologinio tirpalo infuzija. Jeigu pasireiškia hipotenzija, pacientą reikia paguldyti į šoko padėtį (paguldyti ant nugaros ir pakelti kojas). Jei turima, galima gydyti angiotenzino II infuzija ir (arba) švirkšti į veną katecholaminų. Perindoprilį iš sisteminės kraujotakos galima pašalinti hemodializės būdu (žr. 4.4 skyrių). Jei bradikardija atspari skiriamam gydymui, reikia pradėti elektrinę širdies stimuliaciją. Reikia nuolat stebėti paciento gyvybinius požymius, serumo elektrolitų ir kreatinino koncentraciją.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – preparatai, veikiantys renino ir angiotenzino sistemą, AKF inhibitoriai ir kalcio kanalų blokatoriai, ATC kodas – C09BB04.

#### Veikimo mechanizmas

Viacoram yra dviejų kraujospūdį mažinančių komponentų derinys, kurie vienas kitą papildančiais mechanizmais kontroliuoja pacientų, kuriems yra pirminė hipertenzija, kraujospūdį. Amlodipinas priklauso kalcio kanalų blokatorių klasei, perindoprilis – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius.

Šių medžiagų derinys pasižymi sinerginiu kraujospūdį mažinančiu poveikiu.

### Farmakodinaminis poveikis

#### Perindoprilis

Perindoprilis yra fermento, angiotenziną I verčiančio angiotenzinu II (angiotenziną konvertuojančio fermento AKF), inhibitorius. Konvertuojantis fermentas, arba kinazė, yra egzopeptidazė, dėl kurios angiotenzinas I virsta vazokonstriktiniu angiotenzinu II, taip pat vazodilatatoriumi bradikininu suvra į neaktyvų heptapeptidą. Dėl AKF slopinimo kraujo plazmoje sumažėja angiotenzino II, dėl to padidėja plazmos renino aktyvumas (slopinant neigiamą renino atsipalaidavimo grįžtamąjį ryšį) ir sumažėja aldosterono išskyrimas. Kadangi AKF inaktyvina bradikininą, dėl AKF slopinimo taip pat padidėja cirkuliuojančių bei vietinių kalikreino ir kininų sistemų aktyvumas (taip pat dėl to aktyvinama prostaglandinų sistema). Gali būti, kad šis mechanizmas prisideda prie kraujospūdį mažinančio AKF inhibitorių poveikio ir yra iš dalies atsakingas už kai kuriuos AKF inhibitorių nepageidaujamo poveikio reiškinius (pvz., kosulį).

Perindoprilis veikia per savo veiklųjį metabolitą perindoprilatą. Kiti metabolitai *in vitro* AKF aktyvumo neslopina.

#### Amlodipinas

Amlodipinas yra dihidropiridino grupės kalcio jonų įtekėjimo inhibitorius (lėtųjų kanalų blokatorius arba kalcio jonų antagonistas) ir slopina transmembraninį kalcio jonų įtekėjimą širdies ir kraujagyslių lygiuosiuose raumenyse.

Antihipertenzinio amlodipino veikimo mechanizmas vyksta dėl jo tiesioginio atpalaiduojamojo poveikio kraujagyslių lygiesiems raumenims. Tikslus mechanizmas, kuriuo amlodipinas sušvelnina anginos simptomus, nėra tiksliai apibrėžtas, tačiau amlodipinas sumažina bendrą išemiją šiais dviem veikimo būdais:

- amlodipinas išplečia periferines arterioles, tuo būdu sumažina bendrą periferinį pasipriešinimą (pokrūvį), prieš kurį dirba širdis. Kadangi širdies susitraukimų dažnis išlieka stabilus, dėl tokio širdies nukrovimo sumažėja miokardo energijos suvartojimas ir deguonies poreikis;
- tikriausiai dar amlodipinas išplečia pagrindines vainikines arterijas ir vainikines arterioles tiek normaliose, tiek išeminėse srityse. Dėl šio išplėtimo padidėja deguonies pristatymas į miokardą pacientams, kuriems yra vainikinių arterijų spazmas (Princmetalo [*Prinzmetal*], arba variantinė, angina).

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

#### Perindoprilis ir amlodipinas

8 savaičių trukmės daugiacentriame, atsitiktinės atrankos, dvigubo kodavimo, placebo kontroliuojamame, lygiagrečių grupių faktorių tyrime, kuriame dalyvavo 1581 pacientas, sergantis lengva ar vidutinio sunkumo hipertenzija, 3,5 mg perindoprilio ir 2,5 mg amlodipino kliniškai ir statistiškai reikšmingai sumažino sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio (SAKS ir DAKS) vidurkį 22,0 ir 13,6 mmHg, palyginti su placebo (14,2 ir 9,3 mmHg), perindoprilium 3,5 mg (16,3 ir 9,7 mmHg) ir amlodipinu 2,5 mg (16,0 ir 10,3 mmHg) ( $p < 0,001$  visiems palyginimams).

6 mėnesių trukmės daugiacentriame, atsitiktinės atrankos, dvigubo kodavimo, kontroliuojamo aktyviu gydymu tyrime dalyvavo 1774 pacientai, sergantys lengva ar vidutinio sunkumo hipertenzija, kurie gavo 3,5 mg perindoprilio ir 2,5 mg amlodipino, koreguojant dozę iki 7 mg ir 5 mg, 14 mg ir 10 mg, tuomet iki 14 mg ir 10 mg kartu su 1,5 mg indapamido, arba taikytas gydymas valsartanu ir amlodipinu (80 mg valsartano, dozę koreguojant iki 160 mg, ir iki valsartano ir amlodipino 160 mg ir 5 mg, tuomet iki valsartano ir amlodipino 160 mg ir 10 mg).

Po 3 mėnesių gydymas Viacorom pasižymėjo kliniškai ir statistiškai reikšmingu SAKS ir DAKS vidurkio sumažėjimu (25,9 ir 16,9 mmHg), palyginti su gydymu valsartanu ir amlodipinu (23,6 ir 15,5 mmHg) ( $p < 0,001$  visiems palyginimams).

Normalus kraujospūdis buvo pasiektas 56,4 % Viacorom gydytų pacientų, palyginti su 49,0 % valsartanu ir amlodipinu gydytų pacientų ( $p = 0,002$ ). Pacientų, kurių kraujospūdžiui gydymas turėjo įtakos, buvo atitinkamai 87,4 % ir 81,6 % ( $p < 0,001$ ).

Gydymo Viacorom palankus poveikis kraujospūdžio mažinimui ir pacientų, kurių kraujospūdis reagojo į gydymą, skaičiui, palyginti su gydymu valsartanu ir amlodipinu, buvo pastebėtas praėjus 1 mėnesiui nuo gydymo pradžios ir išliko kiekvieno vizito pas gydytoją metu iki 6 mėnesių laikotarpiu. Šie rezultatai buvo patvirtinti, atlikus 24 valandų automatizuotą kraujospūdžio stebėseną (AKM), atliktą 1029 pacientų grupėje. Po 3 ir 6 mėnesių SAKS ir DAKS vidurkis sumažėjimas po 24 valandų pasireiškė ryškiau, taikant gydymą Viacorom (atitinkamai 15,5 ir 9,4 mmHg, 17 ir 10,4 mmHg), palyginti su gydymu valsartanu ir amlodipinu (12,7 ir 8,0 mmHg, 14,7 ir 9,2 mmHg) ( $p \leq 0,001$ ). 8 mėnesių trukmės atvirame 1554 pacientų stebėjime Viacorom saugumo profilis atitiko perindoprilio ir amlodipino saugumo profilius.

9 mėnesių trukmės daugiacentriame, atsitiktinės atrankos, dvigubo kodavimo, kontroliuojamo aktyviu gydymu tyrime dalyvavo 3270 pacientų, sergančių lengva ar vidutinio sunkumo hipertenzija, kurie gavo perindoprilio ir amlodipino 3,5 mg ir 2,5 mg, koreguojant dozę iki 7 mg ir 5 mg, 14 mg ir 5 mg, tuomet iki 14 mg ir 10 mg, arba buvo gydomi irbesartanu ir hidrochlorotiazidu (150 mg irbesartano, tuomet irbesartano ir hidrochlorotiazido 150 mg ir 12,5 mg, 300 mg ir 12,5 mg, 300 mg ir 25 mg). Pacientų, kurių kraujospūdis buvo kontroliuojamas, proporcija statistiškai reikšmingai didėjo su kiekviena perindoprilio ir amlodipino doze po kiekvieno įvertinimo laikotarpio ( $p < 0,001$  iki 3 mėnesių ir  $p \leq 0,003$  iki 6 mėnesių).

Po 6 gydymo mėnesių kraujospūdžio sumažėjimo vidurkis buvo panašus perindoprilio ir amlodipino grupėje (22,0 ir 10,1 mmHg) ir irbesartano ir hidrochlorotiazido grupėje (22,5 ir 9,6 mmHg), vertinant tiek sistolinį ( $p = 0,116$ ), tiek diastolinį kraujospūdį ( $p = 0,050$ ).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos klinikiniuose tyrimuose buvo svaigulys, kosulys ir edema (žr. 4.8 skyrių).

Klinikiniuose tyrimuose aprašytos nepageidaujamos reakcijos atitiko reakcijas, kurių galima tikėtis, atsižvelgiant į sudedamųjų preparato dalių – perindoprilio ir amlodipino – saugumo profilius.

#### *Dvigubos renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) blokados klinikinio tyrimo duomenys*

Dviejuose dideliuose, atsitiktinės atrankos, kontroliuojamuose tyrimuose (ONTARGET, angl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*, Tebesitęsiantis vieno telmisartano ir telmisartano kartu su ramiprilu skyrimo bendrojo vertinimo kriterijaus tyrimas) ir VA NEPHRON-D (angl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*, Diabetu sergančių veteranų nefropatijos tyrimas) buvo tiriamas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio skyrimas.

ONTARGET buvo tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, anksčiau sirgę širdies ir kraujagyslių arba smegenų kraujagyslių liga arba sergantys II tipo cukriniu diabetu, esant terminaliniam organų pažeidimui. VA NEPHRON-D – tai tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys II tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė, kad būtų reikšmingas palankus poveikis inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių sistemos išėjimams bei mirštamumui nuo šių sistemų patologijos, tačiau buvo nustatyta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika, palyginti su gydymu vienu preparatu.

Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat gali būti taikomi kitiems AKF inhibitoriams bei angiotenzino II receptorių blokatoriams.

Todėl AKF inhibitorių ir angiotenzino II blokatorių negalima skirti tuo pat metu pacientams, sergantiems diabetine nefropatija.

ALTITUDE (angl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*; Aliskireno taikymo, esant II tipo diabetui, atsižvelgiant į širdies ir kraujagyslių sistemos bei inkstų ligos vertinimo kriterijus, tyrimas) – tai tyrimas, skirtas įvertinti aliskireno skyrimo kartu su standartiniu gydymu AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi pacientams, sergantiems II tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių sistemos liga arba abiem ligomis, naudą. Tyrimas buvo anksti baigtas dėl didesnės nepageidaujamų išėičių rizikos. Mirties nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų bei insulto atvejai buvo gerokai dažnesni tarp pacientų, gydytų aliskirenu, palyginti su placebo grupe, ir nepageidaujami įvykiai bei rimti aktualūs

nepageidaujami įvykiai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimas) dažniau buvo aprašyti tarp pacientų, kuriems taikytas gydymas aliskirenu, palyginti su placebo gavusių pacientų grupe.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Viacoram sudėtyje esančių perindoprilio ir amlodipino rezorbcijos greitis ir apimtis reikšmingai nesiskiria nuo perindoprilio ir amlodipino, skiriamų atskiromis tabletėmis, rezorbcijos greičio ir apimties.

### Perindoprilis

#### Absorbcija

Išgerto perindoprilio rezorbcija yra greita, ir didžiausia koncentracija pasiekama per 1 valandą.

Perindoprilio pusinės eliminacijos iš plazmos laikas yra 1 valanda.

Perindoprilis yra vaisto pirmtakas. 27 % suvartotos perindoprilio dozės pasiekia kraujotaką kaip veiklusis metabolitas perindoprilatas. Be veikliojo perindoprilato, dar susidaro penki metabolitai, visi jie neaktyvūs. Didžiausia perindoprilato koncentracija kraujo plazmoje pasiekama per 3–4 valandas. Kadangi maistas sumažina perindoprilio vartimą perindoprilatu, tai yra biologinį įsisavinamumą, perindoprilio argininą reikėtų vartoti išgeriant vieną kartą per parą, rytais, prieš valgį.

Tarp perindoprilio dozės ir jo kiekio kraujo plazmoje yra tiesinė priklausomybė.

#### Pasiskirstymas

Nesurištojo perindoprilato pasiskirstymo tūris yra maždaug 0,2 l/kg. Su plazmos baltymais susijungia 20 % perindoprilato, daugiausia su angiotenziną konvertuojančiu fermentu, bet surišimas priklauso nuo koncentracijos.

#### Eliminacija

Perindoprilatas pašalinama su šlapimu. Jo nesurištosios frakcijos galutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 17 valandų, stabili koncentracija išlieka 4 paras.

### Amlodipinas

#### Absorbcija, pasiskirstymas, surišimas su plazmos baltymais

Išgėrus terapines amlodipino dozes, preparatas gerai rezorbuojasi, didžiausia koncentracija kraujyje susidaro po 6–12 valandų nuo vaisto išgėrimo. Nustatyta, kad absoliutus biologinis vaisto įsisavinamumas yra tarp 64 ir 80 %. Pasiskirstymo tūris yra maždaug 21 l/kg. *In vitro* tyrimai parodė, kad maždaug 97,5 % cirkuliuojančio amlodipino yra susirišę su plazmos baltymais.

Maisto vartojimas neturi įtakos amlodipino biologiniam įsisavinamumui.

#### Biotransformacija, eliminacija

Galutinis pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas yra maždaug 35–50 valandų ir atitinka vartojimą vieną kartą per parą. Amlodipinas yra gausiai metabolizuojamas kepenyse į neaktyvius metabolitus, kurie sudaro 10 % pradinio junginio. 60 % metabolitų pašalinama su šlapimu.

#### Ypatingos populiacijos

##### *Vaikų (jaunesnių kaip 18 metų) populiacija*

Duomenų apie farmakokinetinius rodiklius vaikų populiacijoje nėra.

##### *Senyvi pacientai*

Laikas, kurio reikia, kad plazmoje susidarytų didžiausia amlodipino koncentracija, vyresnio amžiaus ir jauniems pacientams yra panašus. Vyresnio amžiaus pacientams amlodipino klirensas turi tendenciją mažėti, tuo pačiu didėjant AUC ir pusinės eliminacijos laikui.

Senyviems pacientams pradėti gydymą ir didinti preparato dozę reikia atsargiai, atsižvelgiant į inkstų funkciją.

Perindoprilato eliminacija senyvų pacientų organizme yra susilpnėjusi. Prieš didinant preparato dozę, būtina stebėti inkstų funkciją. Įprastai pacientams reikia reguliariai sekti kreatinino ir kalio koncentracijas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, kuriems yra vidutinis inkstų funkcijos pažeidimas (kreatinino klirensas tarp 30 ml/min. ir 60 ml/min.) pradinė rekomenduojama Viacoram dozė yra 3,5 mg / 2,5 mg kas antrą dieną (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas amlodipino farmakokinetikos reikšmingai neveikia. Amlodipinas nėra pašalinamas dializės būdu.

Perindoprilato eliminacija sumažėja esant širdies ar inkstų nepakankamumui.

Todėl įprastai pacientams reikia reguliariai sekti kreatinino ir kalio koncentracijas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Viacoram skiriant pacientams, sergantiems kepenų liga, būtinas atsargumas (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Labai riboti klinikiniai duomenys pateikiami dėl amlodipino skyrimo pacientams, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi. Pacientams, kuriems nustatytas kepenų nepakankamumas, amlodipino klirensas yra sumažėjęs ir tai pailgina pusinės eliminacijos periodą bei padidina plotą po kreive (AUC) apytiksliai 40–60 %.

Perindoprilato dializės klirensas yra 70 ml/min. Pacientams, sergantiems ciroze, perindoprilato kinetika yra kitokia: pirminės molekulės kepenų klirensas yra sumažėjęs perpus. Tačiau susidariusio perindoprilato kiekis nesumažėja, todėl dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

### Perindoprilis ir amlodipinas

Ikiklinikinio saugumo tyrime buvo nustatyta, kad perindoprilio ir amlodipino derinį žiurkės toleravo gerai. 13 savaičių geriamojo preparato toksinio poveikio tyrimo, atlikto su žiurkėmis, duomenys atitiko perindoprilio ir amlodipino tyrimų duomenis, kai abi veikliosios medžiagos buvo skiriamos po vieną. Naujų toksinių poveikių ar stipresnio toksinio poveikio, susijusio su bet kuria iš sudedamųjų preparato dalių, nebuvo nustatyta.

### Perindoprilis

Atlikus lėtinio toksiškumo tyrimus (su žiurkėmis ir beždžionėmis), kai preparatas buvo geriamas, nustatyta, kad organas taikiny yra inkstai, o jų pažeidimas yra laikinas.

Atlikus *in vitro* ir *in vivo* tyrimus, mutageniškumas nenustatytas.

Reprodukcijos toksiškumo tyrimai (atlikti su žiurkėmis, pelėmis, triušiais ir beždžionėmis) neparodė embriotoksiškumo ar teratogeniškumo požymių. Tačiau nustatyta, kad angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, kaip vaistų klasė, vėlyvajai grauzikų ir triušių vaisiaus raidai sukelia nepageidaujamą poveikį, dėl kurio gali žūti vaisius ir atsirasti įgimtų anomalijų – inkstų pažeidimų, taip pat pastebėtas perinatalinio ir postnatalinio mirštamumo padažnėjimas.

Ilgalaikiai tyrimai, atlikti su žiurkėmis ir pelėmis, kancerogeniškumo požymių neparodė. Nei žiurkių patinų, nei patelių vaisingumas nebuvo sutrikdytas.

### Amlodipinas

Toksinis poveikis reprodukcijai

Reprodukcijos tyrimai su žiurkėmis ir pelėmis rodė pavėluotą palikuonių atsivedimą, pailgėjusią apsivaikavimo trukmę ir sumažėjusį vados išgyvenamumą, kai buvo skiriamos dozės, apytiksliai 50 kartų didesnės nei didžiausios žmonėms rekomenduojamos dozės (matuojant mg/kg).

Poveikis vaisingumui

Poveikio žiurkių vislumui (patinėliams 64 dienų laikotarpiu ir patelėms 14 dienų iki poravimosi), skiriant amlodipino dozes iki 10 mg/kg/per parą (8 kartus\* didesnes nei rekomenduotinos 10 mg dozės žmonėms, mg/m<sup>2</sup>), pastebėta nebuvo. Kituose tyrimuose su žiurkėmis, kurių metu patinėliams 30 dienų buvo duodama amlodipino besilato dozė, prilygintina žmonėms skirtai dozei, matuojant mg/kg, plazmoje buvo nustatytas folikulus stimuliuojančių hormonų ir testosterono koncentracijos sumažėjimas, taip pat spermos tankio bei subrendusių spermatozoidų ir Sertoli ląstelių skaičiaus sumažėjimas.

Kancerogeninis ir mutageninis poveikis

Žiurkėms ir pelėms, kurioms dvejus metus su maistu buvo skiriama amlodipino koncentracijomis, paskaičiuotomis taip, kad paros dozės būtų 0,5, 1,25 ir 2,5 mg/kg/per parą, kancerogeniško poveikio nustatyta nebuvo. Didžiausia dozė (pelėms panaši į ir žiurkėms du kartus didesnė\* nei rekomenduojama didžiausia klinikinė 10 mg dozė, matuojant mg/m<sup>2</sup>) buvo artima didžiausia pelių, bet ne žiurkių toleruojama dozė.

Mutageniškumo tyrimai neparodė jokio su vaistu susijusio poveikio genų ar chromosomų lygmenyje.

\* Apskaičiuota pacientui, kurio svoris 50 kg

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas (E551)

Magnio stearatas (E470B)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

Talpyklė su 10 tablečių: atidarius Viacoram būtina suvartoti per 10 dienų.

Talpyklė su 28 ar 30 tablečių: atidarius Viacoram būtina suvartoti per 30 dienų.

Talpyklė su 50 tablečių: atidarius Viacoram būtina suvartoti per 50 dienų.

Talpyklė su 100 tablečių: atidarius Viacoram būtina suvartoti per 90 dienų.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

10, 28, 30, 50 ar 100 tablečių polipropileno talpyklėje su mažo tankio polietileno kamščiu, kuriame yra sausinamojo gelio (silicio dioksido), ir mažo tankio polietileno srauto reduktoriai.

Dėžutė, kurioje yra 1 talpyklė su 10 tablečių.

Dėžutė, kurioje yra 1 talpyklė su 28 tabletėmis.

Dėžutė, kurioje yra 3 talpyklės su 28 tabletėmis.

Dėžutė, kurioje yra 1 talpyklė su 30 tablečių.

Dėžutė, kurioje yra 2 talpyklės su 30 tablečių.

Dėžutė, kurioje yra 3 talpyklės su 30 tablečių.

Dėžutė, kurioje yra 2 talpyklės su 50 tablečių.

Dėžutė, kurioje yra 1 talpyklė su 100 tablečių.

Dėžutė, kurioje yra 5 talpyklės su 100 tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Specialių reikalavimų nėra.

## 7. REGISTRUOTOJAS

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Prancūzija

## 8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

### Viacoram 3,5 mg/2,5 mg tabletės

LT/1/15/3727/013 – N10  
LT/1/15/3727/015 – N28  
LT/1/15/3727/001 - N30  
LT/1/15/3727/002 - N60 (2x30)  
LT/1/15/3727/003 - N90 (3x30)  
LT/1/15/3727/016 – N84 (3x28)  
LT/1/15/3727/004 - N100  
LT/1/15/3727/005 - N500 (5x100)  
LT/1/15/3727/011 – N100 (2x50)

### Viacoram 7 mg/5 mg tabletės

LT/1/15/3727/014 – N10  
LT/1/15/3727/017 – N28  
LT/1/15/3727/006 - N30  
LT/1/15/3727/007 - N60 (2x30)  
LT/1/15/3727/008 - N90 (3x30)  
LT/1/15/3727/018 – N84 (3x28)  
LT/1/15/3727/009 - N100  
LT/1/15/3727/010 - N500 (5x100)  
LT/1/15/3727/012 – N100 (2x50)

## 9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. gegužės 13 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2021 m. kovo 26 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>.

