1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dalnessa, 4 mg / 5 mg tabletid
Dalnessa, 4 mg / 10 mg tabletid
Dalnessa, 8 mg / 5 mg tabletid
Dalnessa, 8 mg / 10 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Dalnessa 4 mg / 5 mg tabletid
Üks tablett sisaldab 4 mg perindopriiltertbutüülamiini ja 5 mg amlodipiinbesilaati.

Dalnessa 4 mg / 10 mg tabletid
Üks tablett sisaldab 4 mg perindopriiltertbutüülamiini ja 10 mg amlodipiinbesilaati.

Dalnessa 8 mg / 5 mg tabletid
Üks tablett sisaldab 8 mg perindopriiltertbutüülamiini ja 5 mg amlodipiinbesilaati.

Dalnessa 8 mg / 10 mg tabletid
Üks tablett sisaldab 8 mg perindopriiltertbutüülamiini ja 10 mg amlodipiinbesilaati.

INN. *Perindoprilum, amlodipinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

4 mg / 5 mg: valged kuni peaaegu valged, ümmargused, kergelt kaksikkumerad kaldservadega tabletid.
4 mg / 10 mg: valged kuni peaaegu valged kapslikujulised, kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks
8 mg / 5 mg: valged kuni peaaegu valged, ümmargused, kaksikkumerad kaldservadega tabletid.
8 mg / 10 mg: valged kuni peaaegu valged, ümmargused, kaksikkumerad kaldservadega tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudne.
Üks tablett ööpäevas ühe annusena, eelistatult hommikul enne sööki.

Fikseeritud annusega kombinatsioonravim ei sobi ravi alustamiseks.
Kui annustamise muutmine on vajalik, siis tuleb individuaalset annust tiitrida eraldi toimeainetega.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid ja eakad (vt lõigud 4.4 ja 5.2)
Eakatel ja neerupuudulikkusega patsientidel on perindoprilaadi eliminatsioon vähenenud. Seega peab tavapärane meditsiiniline läbivaatus hõlmama sagedast kreatiniini- ja kaaliumitaseme jälgimist. Dalnessat võib manustada patsientidele, kellel kreatiniini kliirens on ≥ 60 ml/min, kuid see ei ole sobilik patsientidele, kellel kreatiniini kliirens on < 60 ml/min. Nendel patsientidel on soovitatav individuaalse annuse tiitrimine üksikute toimeainetega.
Muutused amlodipiini plasmakontsentratsioonides ei ole seotud neerufunktsiooni kahjustuse raskusastmega.

Maksakahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.4 ja 5.2)
Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annustamisvahemikku kindlaks tehtud. Seega tuleb Dalnessat manustada ettevaatusega.

Lapsed ja noorukid
Dalnessat ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel, sest perindopriili ja amlodipiini efektiivsust ning taluvust (eraldi monoteraapiana või kombinatsioonis) ei ole lastel ja noorukitel tõestatud.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
Perindopriiliga seotud
- ülitundlikkus perindopriili või teiste AKE inhibiitorite suhtes;
- anamneesis angioödeem, mis on seotud eelneva AKE inhibiitorraviga;
- pärilik või idiopaatiline angioödeem;
- raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Amlodipiiniga seotud
- raske hüpotensioon;
- ülitundlikkus amlodipiini või teiste dihüdropüridiinide suhtes;
- šokk, sh kardiogeenne šokk;
- südame vasaku vatsakese väljavoolu takistus (nt raske aordistenoos);
- ägeda müokardiinfarkti järgne hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus.

Dalnessaga seotud
Kõik ülaltoodud vastunäidustused, mis on seotud ühega toimeainetest, on kohaldatavad ka fikseeritud kombinatsioonpreparaadile Dalnessa.
- Ülitundlikkus ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõik alltoodud hoiatused, mis on seotud ühega toimeainetest, on kohaldatavad ka fikseeritud kombinatsioonpreparaadile Dalnessa.

Perindopriiliga seotud
Spetsiaalsed hoiatused

Ülitundlikkus/angioödeem
AKE inhibiitoritega, sealhulgas perindopriiliga ravi saavatel patsientidel on harva teatatud näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, häälepaelte ja/või kõri angioödeemi tekkest (vt lõik 4.8). See võib esineda ükskõik millal ravi jooksul. Sellistel juhtudel tuleb ravi Dalnessaga kohe katkestada ja vastavalt jälgida patsienti kuni sümptomite täieliku taandumiseni. Juhtudel, mil turse piirdub näo ja huultega, taandub see tavaliselt ilma ravita, kuigi sümptomite leevendamiseks võib kasutada ka antihistamiinikume.
Angioödeem, mis on seotud kõritursega, võib lõppeda surmaga. Kui turse haarab keele, häälepaelad või kõri ning võib põhjustada hingamistakistust, tuleb otsekohe alustada erakorralist ravi. See võib

hõlmata adrenaliini manustamist ja/või patsiendi hingamisteede avatuna hoidmist. Patsient peab olema hoolika meditsiinilise jälgimise all sümptomite täieliku ja püsiva kadumiseni.
Patsientidel, kellel on anamneesis AKE inhibiitoritega mitteseotud angioödeem, võib esineda suurem angioödeemi risk AKE inhibiitorite manustamise korral (vt lõik 4.3).
AKE inhibiitoritega ravitud patsientidel on harva täheldatud soolte angioödeemi. Neil patsientidel esines kõhuvalu (koos iivelduse või oksendamisega või ilma); mõningatel juhtudel ei eelnenud sellele näopiirkonna angioödeemi ja C-1 esteraasi sisaldus oli normis. Angioödeem diagnoositi kas kõhupiirkonna kompuutertomograafia, ultraheliuuringu või operatsiooni käigus ja need sümptomid kadusid pärast AKE inhibiitori manustamise lõpetamist.

AKE inhibiitoritega ravitavate kõhuvaluga patsientide puhul tuleb ühe diferentsiaaldiagnostilise võimalusena arvestada ka soolte angioödeemiga (vt lõik 4.8).

Anafülaktoidsed reaktsioonid madala tihedusega lipoproteiinide (LDL) afereesi ajal
Harva on patsientidel, kes saavad AKE inhibiitoreid, madala tihedusega lipoproteiinide (LDL) afereesi ajal dekstraansulfaadiga esinenud eluohtlikke anafülaktoidseid reaktsioone. Nende reaktsioonide vältimiseks katkestati ajutiselt ravi AKE inhibiitoriga enne igat afereesi.

Anafülaktoidsed reaktsioonid desensibiliseeriva ravi ajal
Patsientidel, kes said AKE inhibiitoreid desensibiliseeriva ravi (nt kiletiivaliste mürk) ajal, on esinenud anafülaktoidseid reaktsioone. Nendel patsientidel sai selliseid reaktsioone vältida, kui AKE inhibiitoreid ajutiselt ei kasutatud, kuid need reaktsioonid tekkisid uuesti ravimi tahtmatul kokkupuutel.

Neutropeenia/agranulotsütoos/trombotsütopeenia/aneemia
AKE inhibiitoreid saavatel patsientidel on teatatud neutropeeniast/agranulotsütoosist, trombotsütopeeniast ja aneemiast. Normaalse neerufunktsiooni ja komplitseerivate teguriteta patsientidel esineb neutropeeniat harva. Erilise ettevaatusega peab perindopriili kasutama patsientidel, kellel esineb veresoonte kollageenhaigus, kes saavad immunosupressiivset ravi, ravi allopurinooli või prokaiinamiidiga või kellel esineb nende komplitseerivate tegurite kombinatsioon, eriti kui esineb eelnev neerufunktsiooni häire. Mõnedel sellistel patsientidel tekkisid rasked nakkushaigused, mis vähestel juhtudel ei allunud intensiivsele antibiootikumravile. Kui perindopriili kasutatakse selliste patsientide raviks, on soovitatav perioodiliselt jälgida leukotsüütide arvu. Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid arstile igast infektsiooninähust.

Rasedus
Ravi AKE inhibiitoritega ei tohi alustada raseduse ajal. Juhul, kui ravi jätkamine AKE inhibiitoritega ei ole äärmiselt vajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on raseduse ajal kasutamise ohutusprofiil kindlaks määratud. Raseduse tuvastamisel tuleb ravi AKE inhibiitoritega kohe lõpetada ja vajadusel alustada alternatiivse ravimiga (vt lõike 4.3 ja 4.6).

Ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpotensioon
AKE inhibiitorid võivad põhjustada ülemäärast vererõhu langust. Sümptomaatiline hüpotensioon esineb tüsistusteta kõrgvererõhuhaigetel harva ja võib tõenäolisemalt esineda patsientidel, kellel on tekkinud vedelikuvaegus nt pärast ravi diureetikumidega, piiratud soolasisaldusega dieeti, dialüüsi, kõhulahtisust või oksendamist, või kellel on raske reniinsõltuv hüpertensioon (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Sümptomaatilise hüpotensiooni kõrge riskiga patsientidel tuleb ravi ajal Dalnessaga regulaarselt kontrollida vererõhku, neerufunktsiooni ja seerumi kaaliumitaset.
Samu aspekte tuleb arvestada südame isheemiatõbe või tserebrovaskulaarset haigust põdevate patsientide puhul, kellel ülemäärane vererõhu langus võib põhjustada müokardiinfarkti või ajuvereringega seotud haiguste teket.

Hüpotensiooni esinemisel tuleb patsient asetada selili ja vajadusel manustada veenisiseselt naatriumkloriidi 9 mg / ml (0,9%) lahust. Mööduva hüpotensiooni ilmnemine ei ole vastunäidustatud edasisele manustamisele. Tavaliselt võib ravimit raskusteta manustada siis, kui vererõhk on pärast vedelikumahu suurendamist tõusnud.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos/hüpertroofiline kardiomüopaatia
Nagu teiste AKE inhibiitorite puhul, tuleb ka perindopriili manustada ettevaatusega patsientidele, kellel esineb mitraalklapi stenoos ja väljavoolu takistus vasakust vatsakesest (nagu aordistenoos või hüpertroofiline kardiomüopaatia).

Neerukahjustus
Neerufunktsiooni kahjustuse korral (kreatiniini kliirens < 60 ml/min) soovitatakse individuaalset annuse tiitrimist eraldi toimeainetega (vt lõik 4.2).
Rutiinne kaaliumi- ja kreatiniinisisalduse kontroll kuulub neerufunktsiooni kahjustusega patsientide puhul tavalise ravipraktika juurde (vt lõik 4.8).
Mõnedel kahepoolse neeruarteri stenoosi või ainsa neeru arteri stenoosiga patsientidel, keda on ravitud AKE inhibiitoritega, on esinenud vere uurea- ja seerumi kreatiniinisisalduse tõusu, mis on ravi katkestamisel tavaliselt pöörduvad. See on eriti tõenäoline neerupuudulikkusega patsientide puhul. Kui sellele lisandub ka renovaskulaarne hüpertensioon, on suurem risk raskeks hüpotensiooniks ja neerupuudulikkuseks. Mõnedel hüpertensiooniga patsientidel, kellel on eelnevalt ilmnenud renovaskulaarne haigus, on suurenenud vere uurea- ja seerumi kreatiniinisisaldus, mis on tavaliselt vähene ja mööduv, eriti siis, kui perindopriili on manustatud koos diureetikumiga. See on enam tõenäoline juba varem esinenud neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

Maksapuudulikkus
Harva on AKE inhibiitoreid seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilise ikterusega ning progresseerub fulminantse maksanekroosi ja (mõnikord) surmani. Selle sündroomi mehhanism ei ole teada. AKE inhibiitoreid kasutavad patsiendid, kellel tekib kollatõbi või märkimisväärne maksaensüümide taseme tõus, peavad AKE inhibiitori kasutamise lõpetama ja neid tuleb tähelepanelikult jälgida (vt lõik 4.8).

Rass
AKE inhibiitorid suurendavad angioödeemi esinemissagedust mustanahalistel patsientidel kui mittemustanahalistel patsientidel. Nagu teiste AKE inhibiitorite puhul, võib perindopriili vererõhku langetav toime olla väiksem mustanahalistel patsientidel, arvatavasti väikese reniinisisalduse suurema esinemissageduse tõttu kõrge vererõhuga mustanahaliste populatsioonis.

Köha
Mõnikord tekib AKE inhibiitorite kasutamisel köha. Oma iseloomult on köha mitteproduktiivne, püsiv ja kaob pärast ravi lõpetamist. AKE inhibiitorite poolt indutseeritud köha tuleb pidada osaks köha diferentsiaaldiagnostikas.

Kirurgia/anesteesia
Patsientidel, kellele planeeritakse teha suurem operatsioon või anesteesia ravimitega, mis tekitavad hüpotensiooni, võib perindopriil/amlodipiin blokeerida angiotensiin II tekkimist, mis järgneb kompensatoorselt reniini vabanemisele. Seetõttu ravi tuleb katkestada üks päev enne operatsiooni. Kui esineb hüpotensioon ja selle on tõenäoliselt põhjustanud mainitud mehhanism, saab seda korrigeerida vedelikumahu suurendamisega.

Hüperkaleemia
AKE inhibiitoritega, sealhulgas perindopriil, ravitud patsientidel on täheldatud kaaliumi kontsentratsiooni suurenemist vereseerumis. Hüperkaleemia riskifaktorid on neerupuudulikkus, langenud neerufunktsioon, vanus > 70 aastat, suhkurtõbi, sellega seonduvad nähud, eriti dehüdratsioon, äge südame dekompensatsioon, metaboolne atsidoos ja kaaliumisäästvate diureetikumide (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamtereen või amiloriid), kaaliumipreparaatide või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate samaaegne kasutamine; samuti on hüperkaleemia tekkerisk

suurem nendel patsientidel, kes kasutavad teisi seerumi kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid (nt hepariin). Kaaliumipreparaatide, kaaliumisäästvate diureetikumide või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kasutamine, eriti neerufunktsiooni häiretega patsientidel, võib viia seerumi kaaliumisisalduse olulise suurenemiseni. Hüperkaleemia võib põhjustada tõsiseid, mõnikord surmaga lõppevaid arütmiaid. Kui ülalmainitud ravimeid on siiski koos perindopriiliga vaja kasutada, tuleb neid manustada ettevaatusega ja regulaarselt kontrollida kaaliumisisaldust seerumis (vt lõik 4.5).

Diabeeti põdevad patsiendid
Suukaudsete diabeedivastaste ravimite või insuliiniga ravitavate diabeeti põdevate patsientide puhul tuleb vereglükoositaset tähelepanelikult jälgida AKE inhibiitoriga ravimise esimese kuu jooksul (vt lõik 4.5).

Amlodipiiniga seotud
Ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid:
Nagu teiste kaltsiumi antagonistide puhul, pikeneb amlodipiini poolväärtusaeg ka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel. Seetõttu tuleks nendele patsientidele ravimit manustada ettevaatusega ning pidevalt jälgida maksaensüümide taset.

Südamepuudulikkusega patsiendid
Südamepuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatlikult.
NYHA (New Yorgi südameassotsiatsiooni) klassifikatsiooni mitteisheemilise etioloogiaga III ja IV astme südamepuudulikkusega patsientidel läbiviidud pikaajalises platseebokontrollitud amlodipiini uuringus seostati amlodipiini kopsuturse juhtude arvu suurenemisega, kuid olulist erinevust südamepuudulikkuse halvenemise juhtude osas võrreldes platseeboga ei esinenud (vt lõik 5.1).

Dalnessaga seotud
Ettevaatusabinõud kasutamisel

Koostoimed
Dalnessat ei soovitata kasutada samaaegselt koos liitiumi, kaaliumisäästvate diureetikumide või kaaliumipreparaatidega ega ka dantroleeniga (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Perindopriiliga seotud

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav
Kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid või kaaliumit sisaldavad soolaasendajad: AKE inhibiitorid vähendavad diureetikumide poolt põhjustatud kaaliumi kaotust. Kaaliumisäästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamtereen või amiloriid), kaaliumit sisaldavad toidulisandid või soolaasendajad võivad põhjustada seerumi kaaliumisisalduse tõusu ja seetõttu ei ole nende kasutamine soovitatav (vt lõik 4.4). Kui samaaegne manustamine dokumenteeritud hüpokaleemia tõttu on vältimatu, tuleb seda teha ettevaatusega ja kontrollides sageli seerumi kaaliumisisaldust.

Liitium
Liitiumi ja AKE inhibiitorite koosmanustamisel on täheldatud liitiumisisalduse pöörduvat tõusu seerumis ja toksilisuse suurenemist (raske neurotoksilisus). Perindopriili manustamist koos liitiumiga ei soovitata. Kui see kombinatsioon on vajalik, on soovitatav tähelepanelik seerumi liitiumi kontsentratsiooni jälgimine (vt lõik 4.4).

Estramustiin
Kõrvaltoimete suurenenud risk, nt angioneurootiline ödeem (angioödeem).

Kombinatsioonid, mis nõuavad erilist hoolt

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), sealhulgas atsetüülsalitsüülhape ≥ 3 g ööpäevas
Mittesteroidse põletikuvastase aine kasutamine võib viia neerufunktsiooni halvenemise riski suurenemisele (sealhulgas võimalik äge neerupuudulikkus) ja seerumi kaaliumitaseme tõusule, eriti eelnevalt olemasoleva nõrgenenud neerufunktsiooniga patsientide puhul. Sellist kombinatsiooni tuleb manustada ettevaatlikult, eriti eakatele patsientidele. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud ning pärast kombinatsioonravi alustamist ja aeg-ajalt ka ravi ajal tuleb kaaluda neerufunktsiooni jälgimist.

Antidiabeetilised ravimid (insuliin, hüpoglükeemilised sulfoonamiidid)
Diabeetikutel, keda ravitakse insuliini või hüpoglükeemiliste sulfoonamiididega, võib angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kasutamine võimendada hüpoglükeemilist toimet. Hüpoglükeemiliste episoodide teke on väga harv (tõenäoliselt on paranenud glükoositaluvus, mille tulemusena on vähenenud insuliinivajadus).

Samaaegne kasutamine, millele tuleb tähelepanu pöörata
Diureetikumid
Diureetikume kasutavatel patsientidel, eriti vedeliku ja/või soolade vaeguse korral, võib pärast AKE inhibiitorravi alustamist esineda ülemäärast vererõhu langust. Hüpotensiivset toimet saab vähendada diureetikumravi lõpetamisega ning vedelikumahtu või soolade sisaldust suurendades enne ravi alustamist väikeste, astmeliselt suurenevate perindopriili annustega.

Sümpatomimeetikumid
Sümpatomimeetikumid võivad AKE inhibiitorite hüpertensioonivastast toimet vähendada.

Kuld
Süstitava kullapreparaadi (naatriumaurotiomalaat) ja AKE inhibiitori, sealhulgas perindopriil, koosmanustamine on harva põhjustanud patsientidel nitritoidseid reaktsioone (sümptomiteks on näo punetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon).

Amlodipiiniga seotud

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav
Dantroleen (infusioon): Loomadel täheldati pärast verapamiili ja dantroleeni intravenoosset manustamist letaalse lõppega ventrikulaarse fibrillatsiooni teket. Ekstrapolarisatsiooni kohaselt tuleb dantroleeni ja amlodipiini kombinatsiooni vältida.

Kombinatsioonid, mis nõuavad erilist hoolt

CYP3A4 inhibiitorid
Amlodipiini samaaegne manustamine CYP3A4 inhibiitori erütromütsiiniga nooorematele patsientidele ning samaaegne manustamine diltiaseemiga eakatele patsientidele suurendas amlodipiini plasmakontsentratsiooni vastavalt 22% ja 50% võrra. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole aga selge. Ei saa välistada võimalust, et tugevad CYP3A4 inhibiitorid (nt ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir) võivad suurendada amlodipiini plasmakontsentratsiooni veelgi rohkem kui diltiaseem. Koos CYP3A4 inhibiitoritega tuleb amlodipiini manustada ettevaatusega.

CYP3A4 indutseerijad
Puuduvad andmed samaaegselt manustatud CYP3A4 indutseerijate mõjust amlodipiinile. CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, liht-naistepuna) samaaegsel manustamisel võib amlodipiini plasmakontsentratsioon väheneda. Koos CYP3A4 indutseerijatega tuleb amlodipiini manustada ettevaatusega.

Kliinilise koostoime uuringutes greipfruudimahlaga, tsimetidiini, alumiiniumi/magneesiumipreparaatide (antatsiidid) ja sildenafiiliga ei täheldatud olulisi muutusi amlodipiini farmakokineetikas.

Samaaegne kasutamine, millele tuleb tähelepanu pöörata
Beetablokaatorid, mida kasutatakse südamepuudulikkuse korral (bisoprolool, karvedilool, metoprolool).
Latentse või kontrollimatu südamepuudulikkusega patsientidel on risk hüpotensiooni tekkeks, südamejõudluse vähenemiseks (lisandub negatiivsele inotroopsele toimele). Peale selle võivad beetablokaatorid liigse hemodünaamilise toime tagajärjel vähendada sümpaatilisi reflekse.

Teised kombinatsioonid
Monoteraapiana on amlodipiini ohutult manustatud koos tiasiiddiureetikumide, beetablokaatorite, AKE inhibiitorite, pika toimeajaga nitraatide, keelealuse nitroglütseriini, digoksiini, varfariini, atorvastatiini, sildenafiili, antatsiidsete ravimite (alumiiniumhüdroksiidi geel, magneesiumhüdroksiid, simetikoon), tsimetidiini, mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite, antibiootikumide ja suukaudsete hüpoglükeemiliste ravimitega.

Mõnede ravimitega läbiviidud spetsiifilistes uuringutes leiti, et need ei avaldanud mõju amlodipiinile.
- Amlodipiini koosmanustamine tsimetidiiniga ei mõjutanud amlodipiini farmakokineetikat.
- kui amlodipiini ja sildenafiili kasutati kombinatsioonis, avaldus kummagi aine vererõhku alandav toime teisest sõltumata.
- Greipfruudimahl: 240 ml greipfruudi mahla manustamine koos 10 mg suukaudse amlodipiini üksikannusega 20 tervele vabatahtlikule, ei avaldanud märkimisväärset toimet amlodipiini farmakokineetikale.

Lisaks leiti mõnede ravimitega läbiviidud spetsiifilistes uuringutes, et amlodipiin ei avaldanud mõju nende ravimite farmakokineetilistele parameetritele.
- Atorvastatiin: korduvate 10 mg annuste amlodipiini koosmanustamisel 80 mg atorvastatiiniga ei muutunud eriti atorvastatiini püsikontsentratsiooni farmakokineetilised parameetrid.
- Digoksiin: digoksiini koosmanustamisel amlodipiiniga ei muutunud digoksiinitase plasmas ega ka digoksiini renaalne kliirens tervetel vabatahtlikel.
- Varfariin: tervetel vabatahtlikel meestel ei mõjutanud manustamine koos amlodipiiniga eriti varfariini toimet protrombiini vastuse tekkimise ajale. Varfariini ja amlodipiini koosmanustamisel ei muutunud varfariini toime protrombiini vastuse tekkimise ajale.
- Tsüklosporiin: farmakokineetika uuringud tsüklosporiiniga on näidanud, et amlodipiin ei mõjuta eriti tsüklosporiini farmakokineetikat.

Kombinatsioonid, mis nõuavad erilist tähelepanu
Baklofeen: antihüpertensiivne toime tugevneb. Vajadusel tuleb jälgida vererõhku ja neerufunktsiooni või kohandada antihüpertensiivse ravimi annust.

Samaaegne kasutamine, millele tuleb tähelepanu pöörata
- Antihüpertensiivsed ained (nagu beetablokaatorid) ja vasodilataatorid:
nende ravimite samaaegne kasutamine võib tugevdada perindopriili ja amlodipiini vererõhku alandavat toimet.
- Nitroglütseriini, teiste nitraatide või teiste vasodilataatorite samaaegne kasutamine võib vererõhku veelgi langetada ja seetõttu tuleb neid kasutada ettevaatusega.
- Kortikosteroidid, tetrakosaktiid: antihüpertensiivse toime vähenemine (soolade ja vedeliku peetus kortikosteroidide tõttu).
- Alfablokaatorid (prasosiin, alfusosiin, doksasosiin, tamsulosiin, terasosiin): suureneb antihüpertensiivne toime ning suureneb ortostaatilise hüpotensiooni tekkerisk.
- Amifostiin: võib potentseerida amlodipiini antihüpertensiivset toimet.
- Tritsüklilised antidepressandid/antipsühhootikumid/anesteetikumid: tugevneb antihüpertensiivne toime ning suureneb ortostaatilise hüpotensiooni tekkerisk.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus:

Perindopriiliga seotud

AKE inhibiitoreid ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). Raseduse teisel ja kolmandal trimestril on AKE inhibiitorite kasutamine vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised tõendid AKE inhibiitorite teratogeensuse riski kohta kasutamise korral raseduse esimesel trimestril ei ole olnud veenvad; siiski ei saa välistada väikest riski suurenemist. Juhul, kui ravi AKE inhibiitoritega on äärmiselt vajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille raseduse ajal kasutamise ohutusprofiil on tõestatud. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AKE inhibiitoritega otsekohe lõpetada ja vajadusel alustada alternatiivse raviga.
Teadaolevalt on ravi AKE inhibiitoritega raseduse teisel ja kolmandal trimestril inimestel fetotoksiline (põhjustab neerufunktsiooni häireid, oligohüdramnioni, pidurdab kolju luustumist) ja põhjustab ka neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui AKE inhibiitorit on kasutatud raseduse teisel trimestril, on soovitatav neerufunktsiooni ja kolju ultraheliuuring. Imikuid, kelle emad on raseduse ajal AKE inhibiitoreid võtnud, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Amlodipiiniga seotud
Andmed amlodipiini ohutu kasutamise kohta inimesel raseduse ajal puuduvad.
Reproduktiivsusuuringutes rottidega ei ole täheldatud amlodipiinil toksilisi toimeid, välja arvatud poegimistähtaja ületamine ja sünnitegevuse pikenemine, mis ilmnesid amlodipiini manustamisel 50 korda suuremates annustes kui inimesele maksimaalselt soovitatav.
Kasutamine raseduse ajal on soovitatav üksnes ohutuma alternatiivse ravimi puudumisel ning juhul, kui haiguse ravimata jätmine ohustab ema ja loodet rohkem kui ravi amlodipiiniga.

Dalnessaga seotud
Dalnessat ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril. Kui planeeritakse rasedust või kui rasedus on leidnud kinnitust, tuleb võimalikult kiiresti üle minna alternatiivsele ravile.
Dalnessa on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril.
Kui Dalnessat on kasutatud raseduse teisel trimestril, on soovitatav neerufunktsiooni ja kolju ultraheliuuring.
Imikuid, kelle emad on raseduse ajal kasutanud AKE inhibiitoreid, tuleb põhjalikult jälgida hüpotensiooni, oliguuria ja hüperkaleemia suhtes.

<u>*Imetamine:*</u>

Perindopriiliga seotud
Kuna puuduvad andmed perindopriili kasutamise kohta imetamise ajal, ei soovitata Dalnessat kasutada ja imetamise ajal on eelistatud alternatiivsed ravimid, mille imetamiseaegne ohutusprofiil on paremini tõestatud, eriti kui imetatakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Amlodipiiniga seotud
Ei ole teada, kas amlodipiin eritub rinnapiima. Otsus, kas jätkata või katkestada imetamine või kas jätkata või katkestada ravi amlodipiiniga tuleb vastu võtta, arvestades imetamise kasu lapsele ja amlodipiinravi kasu emale.

Dalnessaga seotud
Puuduvad kliinilised kogemused perindopriili või amlodipiini kasutamise kohta imetamise ajal üksikult või kombinatsioonis. Seetõttu ei soovitata imetavatel naistel Dalnessat kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid Dalnessa toimete kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole läbi viidud. Autojuhtimise ja masinate käsitsemise puhul tuleb arvestada, et ravi ajal võib aeg-ajalt tekkida pearinglus või väsimus.

4.8 Kõrvaltoimed

Perindopriili või amlodipiini eraldi kasutamise ajal on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid, mis on reastatud MedDRA organsüsteemi klassifikatsiooni ning järgneva esinemissageduse järgi:

- Väga sage (≥1/10)
- Sage (≥1/100 kuni <1/10)
- Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100)
- Harv (≥ 1/10 000 kuni <1/1000)
- Väga harv (<1/10 000)
- Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

MedDRA organsüsteemi klass	**Kõrvaltoimed**	**Esinemissagedus**	
		Amlodipiin	**Perindopriil**
Vere ja lümfisüsteemi häired	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 patsientidel, kellel on kaasasündinud G-6PDH puudulikkus (vt lõik 4.4)	-	Väga harv
	Hemoglobiini ja hematokriti väärtuste langus	-	Väga harv
Immuunsüsteemi häired	Allergilised reaktsioonid	Väga harv	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperglükeemia	Väga harv	-
	Kehamassi suurenemine	Aeg-ajalt	-
	Kehamassi vähenemine	Aeg-ajalt	-
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Aeg-ajalt	-
	Meeleoluhäired	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Unehäired	-	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Unisus	Sage	-
	Pearinglus	Sage	Sage
	Peavalu	Sage	Sage
	Treemor	Aeg-ajalt	-
	Hüpoasteesia,	Aeg-ajalt	-
	Paresteesia	Aeg-ajalt	Sage
	Hüpertoonia	Väga harv	-
	Perifeerne neuropaatia	Väga harv	-
	Peapööritus	-	Sage
	Segasus	-	Väga harv
Silma kahjustused	Nägemishäired	Aeg-ajalt	Sage
Kõrva ja labürindi kahjustused	Tinnitus	Aeg-ajalt	Sage
Südame häired	Südamepekslemine	Sage	-
	Minestus	Aeg-ajalt	-
	Stenokardiahoog	Harv	-
	Stenokardia	-	Väga harv
	Müokardiinfarkt, mis võib olla seotud ülemäärase hüpotensiooniga kõrge riskiga patsientidel (vt lõik 4.4)	Väga harv	Väga harv
	Arütmia (kaasa arvatud bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade fibrillatsioon)	Väga harv	Väga harv

Vaskulaarsed häired	Nahapunetus	Sage	-
	Hüpotensioon (ja sellega seotud toimed)	Aeg-ajalt	Sage
	Insult, mis võib olla seotud ülemäärase hüpotensiooniga, kõrge riskiga patsientidel (vt lõik 4.4)	-	Väga harv
	Vaskuliit	Väga harv	Väga harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Aeg-ajalt	Sage
	Riniit	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
	Oksendamine	Aeg-ajalt	Sage
	Düspepsia	Aeg-ajalt	Sage
	Muutunud soolemotoorika	Aeg-ajalt	-
	Suukuivus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Maitsetundlikkuse häired	-	Sage
	Maitsetundlikkuse häired	Aeg-ajalt	-
	Kõhulahtisus, kõhukinnisus	-	Sage
	Pankreatiit	Väga harv	Väga harv
	Gastriit	Väga harv	-
Maksa ja sapiteede häired	Hepatiit, ikterus	Väga harv	-
	Tsütolüütiline või kolestaatiline hepatiit (vt lõik 4.4)	-	Väga harv
Naha ja nahaaluskoe häired	Quincke ödeem	Väga harv	-
	Näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, häälepaelte ja/või kõri angioödeem (vt lõik 4.4)	-	Aeg-ajalt
	Multiforme erüteem	Väga harv	Väga harv
	Alopeetsia	Aeg-ajalt	-
	Purpur	Aeg-ajalt	-
	Naha värvuse muutus	Aeg-ajalt	-
	Suurenenud higistamine	Aeg-ajalt	-
	Suurenenud higistamine	-	Aeg-ajalt
	Sügelus	Aeg-ajalt	Sage
	Lööve	Aeg-ajalt	Sage
	Stevensi-Johnsoni sündroom	Väga harv	-
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	Artralgia, müalgia	Aeg-ajalt	-
	Lihaskrambid	Aeg-ajalt	Sage
	Seljavalu	Aeg-ajalt	-
Neerude ja kuseteede häired	Urineerimishäire, noktuuria, sage urineerimine	Aeg-ajalt	-
	Neerukahjustus	-	Aeg-ajalt
	Äge neerupuudulikkus	-	Väga harv
Reproduktiivsüsteemi ja rinnanäärme häired	Impotentsus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Günekomastia	Aeg-ajalt	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Turse, perifeerne turse	Sage	-
	Kurnatus	Sage	-
	Valu rinnus	Aeg-ajalt	-
	Asteenia	Aeg-ajalt	Sage
	Valu	Aeg-ajalt	-
	Halb enesetunne	Aeg-ajalt	-
Uuringud	Maksaensüümide aktiivsuse tõus: ALAT, ASAT (enamasti koos kolestaasiga)	Väga harv	-

	Bilirubiinisisalduse ja maksaensüümide aktiivsuse tõus seerumis	-	Harv
	Uurea ja kreatiniini sisalduse suurenemine seerumis, hüperkaleemia (vt lõik 4.4)	-	Teadmata

4.9 Üleannustamine

Puudub informatsioon Dalnessa üleannustamise kohta inimestel.

Amlodipiiniga seotud
Sümptomid
Senistel andmetel võib suur üleannustamine põhjustada ülemäärast perifeerset vasodilatatsiooni ning reflektoorset tahhükardiat. On teatatud väljendunud ja potentsiaalselt pikenenud süsteemsest hüpotensioonist kuni letaalse lõppega šokini.
Ravi
Amlodipiini üleannustamise tõttu tekkinud kliiniliselt olulise hüpotensiooni korral tuleb kardiovaskulaarsüsteemi aktiivselt toetada, sealhulgas jälgida kardiaalset ja respiratoorset funktsiooni, tõsta jäsemed kõrgemale ja jälgida ringleva vedeliku mahtu ning väljutatava uriini hulka. Veresoonte toonuse ja vererõhu taastamiseks võib vastunäidustuste puudumisel kasulikuks osutuda vasokonstriktorite kasutamine. Kaltsiumglükonaadi kasutamine intravenoosselt võib aidata kaasa kaltsiumikanali blokaadi likvideerimisele.
Mõnedel juhtudel võib kasulikuks osutuda maoloputus. Aktiivsöe manustamine tervetele vabatahtlikele kuni 2 tundi pärast 10 mg amlodipiini manustamist vähendas tunduvalt amlodipiini imendumist.
Seoses sellega, et amlodipiin seondub suures ulatuses plasmavalkudega, ei ole dialüüsist tõenäoliselt kasu.

Perindopriili üleannustamise kohta inimestel on andmed piiratud. AKE inhibiitorite üleannustamisega seotud sümptomite hulka võivad kuuluda hüpotensioon, tsirkulatoorne šokk, elektrolüütide tasakaaluhäired, neerupuudulikus, hüperventilatsioon, tahhükardia, palpitatsioonid, bradükardia, pearinglus, ärevus ja köha.
Üleannustamise raviks on soovitatav füsioloogilise soolalahuse intravenoosne infusioon. Kui hüpotensioon tekib, tuleb patsient asetada šokiasendisse. Võimalusel võib kaaluda angiotensiin II infusiooni ja/või katehhoolamiinide intravenoosset manustamist. Perindopriili saab süsteemsest vereringest eemaldada hemodialüüsi teel (vt lõik 4.4). Ravile allumatu bradükardia korral on näidustatud südamestimulaator. Pidevalt tuleb jälgida elulisi näitajaid ning elektrolüütide ja kreatiniini sisaldust vereseerumis.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja kaltsiumikanali blokaatorid
ATC-kood: C09BB04.

Perindopriil
Perindopriil inhibeerib ensüümi, mis muudab angiotensiin I angiotensiin II-ks (angiotensiini konverteeriv ensüüm – AKE). Konverteeriv ensüüm ehk kinaas on eksopeptidaas, mis võimaldab muuta angiotensiin I vasokonstriktoorseks angiotensiin II-ks, lagundades ka veresooni laiendava bradükiniini inaktiivseks heptapeptiidiks. AKE pärssimise tulemuseks on angiotensiin II sisalduse vähenemine plasmas, mis aktiveerib plasma reniini, inhibeerides reniini vallandumise negatiivset tagasisidet ja vähendab aldosterooni sekretsiooni. Kuna AKE inaktiveerib bradükiniini, põhjustab AKE inhibiitori kasutamine bradükiniini suurema aktiivsuse vereringes ja lokaalsetes kallikreiin-kiniini süsteemides (ja seega ka prostaglandiinsüsteemi aktiveerumise). Võimalik, et selline

mehhanism aitab kaasa AKE inhibiitorite vererõhku alandavale toimele ja on osaliselt vastutav tema mõnede kõrvaltoimete eest (nt köha).

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

Hüpertensioon:
Perindopriil toimib kõigi hüpertensiooni raskusastmete korral: kerge, mõõdukas, raske; täheldatakse nii süstoolse kui diastoolse vererõhu alanemist nii pikali- kui püstiasendis.

Perindopriil alandab perifeerset vaskulaarset vastupanu, alandades seega vererõhku. Selle tagajärjel perifeerne verevool suureneb, kuid südame löögisagedus ei tõuse.

Renaalne verevool reeglina suureneb, kuid glomerulaarfiltratsiooni kiirus (*glomerular filtration rate*, GFR) tavaliselt ei muutu.
Maksimaalne hüpotensiivne toime saabub 4…6 tundi pärast ühekordset perindopriili annust ja toime püsib vähemalt 24 tundi: püsivad toimed moodustavad ligikaudu 87...100% maksimaalsetest toimetest.
Vererõhk langeb kiiresti. Patsientidel, kellele ravim toimib, saabub raviefekt ühe kuu jooksul ja see püsib ilma tahhüfülaksia tekketa.
Ravi katkestamisega ei kaasne tagasilöögiefekti.

Perindopriil vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

Perindopriili vasodilatoorsed omadused inimesel on leidnud kinnitust. See parandab suurte arterite elastsust ja vähendab veresoonekesta/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 (12218) üle 18 aasta vanust patsienti randomiseeriti 8 mg perindopriiltertbutüülamiini (vastab 10 mg perindopriilarginiinile) (n=6110) või platseebo rühma (n=6108).
Uuringus osalenutel esinesid südamepärgarteritõve tunnused ilma südamepuudulikkuse kliiniliste sümptomiteta. Kõikidest patsientidest oli 90%-l olnud eelnev müokardiinfarkt ja/või tehtud pärgarterite revaskularisatsioon. Enamik patsiente sai uuringuravimit lisaks konventsionaalsele ravile, mille hulka kuulusid trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, vere lipiidide taset alandavad ravimid ja beetablokaatorid.
Peamine tõhususe hindamise kriteerium oli kombinatsioon kardiovaskulaarsest suremusest, mitteeluohtlikust müokardiinfarktist ja/või edukalt ravitud südameseiskusest. Ravi annusega 8 mg perindopriiltertbutüülamiini (vastab 10 mg perindopriilarginiinile) ööpäevas andis märkimisväärse esmase tulemusnäitaja vähenemise (1,9%) (suhteline risk vähenes 20%, 95% usaldusintervall [9,4; 28,6] – $p < 0,001$).
Müokardiinfarkti ja/või revaskularisatsiooni anamneesiga patsientide puhul vähenes platseeboga võrreldes esmane tulemusnäitaja 2,2% ja vastav riskisuhe 22,4% (95% usaldusintervall [12,0; 31,6] – $p < 0,001$).

Amlodipiin
Amlodipiin on kaltsiumi antagonist, mis inhibeerib kaltsiumiioonide sisenemist südame ja veresoonte silelihaskoe rakkudesse. Antihüpertensiivne toime on põhjustatud otsesest lõõgastavast toimest veresoonte silelihastesse. Täpne mehhanism, kuidas amlodipiin leevendab stenokardiat, ei ole veel täielikult välja selgitatud, kuid on teada, et ta omab kahte järgnevat toimet.

1. Amlodipiin laiendab perifeerseid arterioole ning seeläbi alandab perifeerset vaskulaarset resistentsust (järelkoormus), mille vastu süda pidevalt töötab. See südametöö koormuse vähendamine vähendab müokardi energiatarvet ja hapnikuvajadust.

2. Amlodipiini toimemehhanism on tõenäoliselt seotud ka peamiste koronaararterite ja -arterioolide laiendamisega. Veresoonte laienemine suurendab südamelihase hapnikuvarustust Prinzmetali stenokardia korral. Annustamine üks kord ööpäevas vähendab kogu 24-tunnise perioodi vältel hüpertensiooniga patsientidel kliiniliselt olulisel määral vererõhku nii lamavas kui ka seisvas asendis.

Stenokardia korral pikendab amlodipiini ühekordne manustamine ööpäevas patsiendi üldist kehalise koormuse aega, stenokardia algusaega ja ST segmendi 1 mm-se depressiooni aega. Amlodipiin vähendab nii stenokardiahoogude sagedust kui ka nitroglütseriini kasutamise vajadust.

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel
Hemodünaamika uuringud ja kehalisel koormusel põhinevad kontrollitud kliinilised uuringud, mis viidi läbi NYHA järgi II–IV klassi südamepuudulikkusega patsientidel, näitavad, et amlodipiin ei põhjustanud kliinilise seisundi halvenemist, mida hinnati koormustaluvuse, vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni ja kliinilise sümptomaatika alusel.

Platseebokontrollitud uuring (PRAISE), mis oli kavandatud selleks, et uurida patsiente, kellel esines NYHA järgi III–IV klassi südamepuudulikkus ning kellele manustati digoksiini, diureetikume ja AKE inhibiitoreid, näitas, et amlodipiin ei suurendanud südamepuudulikkusest tingitud suremuse ega suremuse ja haigestumuse kombineeritud riski.

Amlodipiini kasutamise pikaaegses platseebokontrollitud jätku-uuringus (PRAISE-2) NYHA järgi III ja IV klassi kuuluvatel südamepuudulikkusega patsientidel, kellel puudusid isheemiatõvele viitavad kliinilised sümptomid või objektiivsete uuringute leid ning kes said raviks AKE inhibiitorite, digitaalise preparaatide ja diureetikumide stabiilseid annuseid, ei mõjutanud amlodipiin üldist ega kardiovaskulaarset suremust. Samade patsientide grupis suurendas amlodipiin platseebogrupiga võrreldes kopsuturse esinemissagedust, samas ei kutsunud amlodipiin esile südamepuudulikkuse märkimisväärset süvenemist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Amlodipiini ja perindopriili imendumise kiirus ning määr Dalnessa tablettide puhul ei erine palju sellest, kuidas see toimub ainult amlodipiini või perindopriili sisaldavate tablettide puhul.

Perindopriil
Perindopriil imendub suukaudse manustamise järel kiiresti, plasmakontsentratsiooni maksimum saabub 1 tunni jooksul. Perindopriili poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 1 tund.

Perindopriil on eelravim. Kakskümmend seitse protsenti manustatud perindopriilist jõuab vereringesse selle aktiivse metaboliidi perindoprilaadina. Lisaks aktiivsele perindoprilaadile tekib veel viis inaktiivset metaboliiti. Perindoprilaadi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 3…4 tunni jooksul.

Kuna toit vähendab perindopriili muutmist perindoprilaadiks ja sellest tulenevalt ka biosaadavust, tuleb perindopriilarginiini ühekordne suukaudne ööpäevane annus manustada hommikuti enne sööki.

On tõestatud, et perindopriili annus ja selle kontsentratsioon plasmas on lineaarselt seotud.

Seondumata perindoprilaadi jaotusruumala on ligikaudu 0,2 l/kg. Perindoprilaat seondub plasmavalkudega, peamiselt angiotensiini konverteeriva ensüümiga (see on kontsentratsioonist sõltuv), 20% ulatuses. Perindoprilaat eritub uriiniga ja mitteseotud fraktsiooni lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 17 tundi, mistõttu tasakaalukontsentratsioon saabub 4 päeva jooksul.

Perindoprilaadi eritumine on vähenenud eakatel ning samuti südame- või neerupuudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.2). Seega peaks tavapärane meditsiiniline jälgimine hõlmama sagedast kreatiniini- ja kaaliumitaseme hindamist.

Perindoprilaadi kliirens dialüüsil on 70 ml/min.
Perindoprilaadi farmakokineetika on muutunud maksatsirroosiga haigetel: perindopriili maksakliirens on vähenenud poole võrra. Samas ei ole tekkiva perindoprilaadi moodustumine vähenenud ja annust ei ole vaja kohandada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Amlodipiin
Amlodipiin imendub terapeutilistes annustes pärast suukaudset manustamist hästi ning maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 6...12 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. Toit ei mõjuta selle biosaadavust. *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 97,5% tsirkuleerivast amlodipiinist on seotud plasmavalkudega.

Lõplik plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on 35...50 tundi ja on seetõttu kooskõlas ühekordse ööpäevase annuse manustamisega.
Amlodipiin metaboliseeritakse maksas ulatuslikult mitteaktiivseteks metaboliitideks. Ligikaudu 10% manustatud amlodipiini annusest eritub uriiniga muutumatul kujul ning 60% metaboliitidena.
Kasutamine eakatel: aeg amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumiseks on eakatel ja noorematel patsientidel sarnane. Eakatel kaldub amlodipiini kliirens olema vähenenud, mistõttu suureneb nii AUC kui ka eliminatsiooni poolväärtusaeg. Kuigi annustamisskeem eakatel on sama, tuleb ettevaatlik olla annuse suurendamisel.
Kasutamine neerukahjustusega patsientidel: vt lõik 4.2.
Kasutamine maksafunktsiooni häirega patsientidel: nagu ka teiste kaltsiumi antagonistide puhul, pikeneb maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel amlodipiini poolväärtusaeg.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Perindopriil
Korduvtoksilisuse suukaudsetes uuringutes (rottidel ja ahvidel) olid märklaudorganiks neerud, kuid neerukahjustus oli mööduv.

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

Reproduktsioonitoksilisuseuuringutes (rotid, hiired, küülikud ja ahvid) ei ilmnenud embrüotoksilisust ega teratogeensust. Siiski on andmeid, et angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid mõjutavad loote arengut hilises faasis, mis võib viia näriliste ja küülikute loote surmani ja kaasasündinud toimeteni: on täheldatud neerukahjustusi ning peri- ja postnataalse suremuse suurenemist. Kartsinogeensust rottidel ja hiirtel pikaaegsetes uuringutes ei täheldatud.

Amlodipiin
Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, viljakuse ja korduvtoksilisuseuuringud loomadel ei ole näidanud spetsiifilist kahjulikku toimet inimesele. Reproduktiivtoksilisuse uuringud rottidel näitasid, et pikenes tiinusaeg ning suurenes peri- ja postnataalne suremus.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Kaltsiumkloriidheksahüdraat
Naatriumvesinikkarbonaat
Eelželatiniseeritud tärklis
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Magneesiumstearaat (E572)
Kolloidne ränidioksiid, veevaba

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Al/Al blister, kus on 28, 30, 50, 60, 90 või 100 tabletti. Blistrid on pakendatud karpi.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

4 mg/5 mg: 802212
4 mg/10 mg: 802312
8 mg/5 mg: 802112
8 mg/10 mg: 802012

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

30.11.2012

10. TEKSTI ÜLEVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud augustis 2013