

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DIRONORM, 20 mg/5 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 20 mg lisinopriili (dihüdraadina) ja 5 mg amlodipiini (besilaadina).

INN: *Lisinoprilum, amlodipinum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valge või kahvatuvalge, ümmargune, kaksikkumer tablett, mille ühel küljel on märgistus "CF2", teine külg on ilma märgistusest, läbimõõt 11 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel, kellel lisinopriili ja amlodipiini samade annuste samaaegne manustamine tagab piisava vererõhu languse.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on üks tablett ööpäevas. Maksimaalne ööpäevane annus on üks tablett. Üldiselt ei sobi fikseeritud annusega kombinatsioonravimid ravi alustamiseks.

DIRONORM on näidustatud ainult nendele patsientidele, kellel on optimaalseteks säilitusannusteks tiitritud 20 mg lisinopriili ja 5 mg amlodipiini.

Kui annuse kohandamine on vajalik, võib kaaluda toimeainete annuste eraldi kohandamist.

Neerukahjustusega patsiendid

Optimaalse alg- ja säilitusannuse leidmiseks neerukahjustusega patsientide jaoks tuleb sobiv individuaalne annus leida lisinopriili ja amlodipiini eraldi tiitrimise teel.

Ravi ajal DIRONORM'iga tuleb jälgida neerufunktsiooni ning seerumi kaaliumi- ja naatriumisisaldust. Neerufunktsiooni halvenemisel tuleb ravi DIRONORM'iga lõpetada ja asendada see sobivalt kohandatud eraldi toimeainetega. Amlodipiin ei ole dialüüsiv.

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidele ei ole annustamissoovitusi kindlaks määratud, seetõttu tuleb annuse valimisel olla ettevaatlik ja alustada annustamisulatuses väiksema annusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Optimaalse alg- ja säilitusannuse leidmiseks maksakahjustusega patsientide jaoks tuleb sobiv individuaalne annus leida lisinopriili ja amlodipiini eraldi tiitrimise teel.

Amlodipiini farmakokineetikat raske maksakahjustuse korral ei ole uuritud. Ravi amlodipiiniga tuleb raske maksakahjustusega patsientidel alustada väikseima annusega ja annust suurendada aeglaselt.

Lapsed (< 18-aastased)

DIRONORM'i ohutus ja efektiivsus alla 18-aasta vanustel lastel ei ole tõestatud.

Eakad (> 65-aastased)

Eakaid patsiente tuleb ravida ettevaatlikult.

Kliinilistes uuringutes ei esinenud mingeid vanusega seotud muutusi amlodipiini ega lisinopriili efektiivsuse või ohutuse profiilis. Optimaalse säilitusannuse leidmiseks eakate patsientide jaoks tuleb individuaalne sobiv annus leida lisinopriili ja amlodipiini eraldi tiitrimisel.

Manustamisviis

Suukaudne.

Et toit ei mõjuta ravimi imendumist, võib DIRONORM'i manustada sõltumata toidukordadest, st enne sööki, söögi ajal või pärast sööki.

4.3 Vastunäidustused

Lisinopriiliga seotud:

- Ülitundlikkus lisinopriili või mõne teise angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitori suhtes.
- Anamneesis angioödeem, mis on seotud eelneva AKE inhibiitorraviga.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse 2. ja 3. trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- DIRONORM'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Amlodipiiniga seotud:

- Ülitundlikkus amlodipiini või mõne teise dihidropüridiini derivaadi suhtes.
- Raske hüpotensioon.
- Šokk (sealhulgas kardiogeenne šokk).
- Südame vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon (nt raske aordistenoos).
- Hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.

DIRONORM'iga seotud:

Kõik ülaltoodud eraldi toimeainete vastunäidustused kehtivad ka DIRONORM'i fikseeritud kombinatsiooni puhul.

- Ülitundlikkus lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seoses eraldi toimeainetega tuleb DIRONORM'i fikseeritud kombinatsiooni kasutamisel kaaluda allpool toodud hoiatusi.

Lisinopriiliga seotud

Sümptomaatiline hüpotensioon

Sümptomaatilist hüpotensiooni esineb tüsistusteta hüpertensiivsetel patsientidel harva. Lisinopriili saavatel hüpertensiivsetel patsientidel on hüpotensiooni teke tõenäolisem, kui patsiendi organismi vedelikumaht on vähenenud, nt diureetilise ravi, soola piirava dieedi, dialüüsi, kõhulahtisuse või oksendamise tõttu, või kui patsiendil esineb raske reniinsõltuv hüpertensioon (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Südamepuudulikkusega patsientidel koos kaasneva neerupuudulikkusega või ilma selleta on esinenud sümptomaatilist hüpotensiooni. See esineb tõenäolisemalt raskema südamepuudulikkusega patsientidel, mida näitab suurtes annustes lingudiureetikumide kasutamine, hüponatreemia või neerufunktsiooni kahjustus. Sümptomaatilise hüpotensiooni suurenenud riskiga patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida ravi alustamisel ja annuse kohandamisel. Samu kaalutlusi 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 lamama ja vajaduse korral infundeerida veenisiseselt füsioloogilist lahust. Mõõduv hüpotensiivne reaktsioon ei ole vastunäidustus järgnevate annuste manustamiseks, mida saab tavaliselt raskusteta manustada siis, kui vererõhk on pärast vedelikumahu suurendamist tõusnud.

Mõnedel südamepuudulikkusega patsientidel, kellel on normaalne või madal vererõhk, võib lisinopriiliga tekkida täiendav süsteemse vererõhu langus. See toime on etteennustatav ega ole tavaliselt ravi katkestamise põhjus. Kui hüpotensioon muutub sümptomaatiliseks, võib vajalikuks osutuda lisinopriili annuse vähendamine või ravi katkestamine.

Hüpotensioon ägeda müokardiinfarkti puhul

Ravi lisinopriiliga ei tohi alustada ägeda müokardiinfarktiga patsientidel, kellel on pärast ravi vasodilataatoriga oht edasiste tõsiste hemodünaamika häirete tekkimiseks. Need on patsiendid, kelle süstoolne vererõhk on 100 mmHg või madalam või kardiogeenses šokis patsiendid. Esimese kolme infarktijärgse päeva jooksul tuleb annust vähendada, kui süstoolne vererõhk on 120 mmHg või madalam. Kui süstoolne vererõhk on 100 mmHg või madalam, tuleb säilitusannust vähendada 5 milligrammini või ajutiselt 2,5 milligrammini. Hüpotensiooni püsimisel (süstoolne vererõhk alla 90 mmHg kauem kui 1 tunni jooksul) tuleb lisinopriili manustamine lõpetada.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos/hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu teiste AKE inhibiitorite puhul, tuleb lisinopriili manustada ettevaatusega patsientidele, kellel esineb mitraalklapi stenoos ja vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon, nagu aordistenoos või hüpertroofiline kardiomiopaatia.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens < 80 ml/min) tuleb lisinopriili algannust kohandada vastavalt patsiendi kreatiniini kliirensile ja seejärel patsiendi ravivastusele. Nende patsientide puhul on kaaliumi ja kreatiniini kontsentratsiooni pidev jälgimine tavalise meditsiinilise järelevalve osa.

Südamepuudulikkusega patsientidel võib AKE inhibiitoritega ravi alustamisele järgnev hüpotensioon viia edasisele neerufunktsiooni halvenemisele. Selles olukorras on teatatud ägedast neerupuudulikkusest, mis tavaliselt on pöörduv.

Mõnedel kahepoolse neeruarteri stenoosiga või ainult ühe neeru olemasolul ühe neeruarteri stenoosiga patsientidel, keda on ravitud agiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega, on täheldatud vere uurea ja seerumi suurenenud kreatiniinisaldust, mis on pärast ravi katkestamist tavaliselt olnud pöörduv. See on eriti tõenäoline neerupuudulikkusega patsientide puhul. Kui esineb ka renovaskulaarne hüpertensioon, on suurenenud raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse risk. Nende patsientide ravi tuleb alustada tähelepaneliku meditsiinilise jälgimise all väikeste annustega ja annuse ettevaatliku tiitrimisega. Et ravi diureetikumidega võib olla ülaltoodut soodustavaks teguriks, tuleb diureetikumide kasutamine lõpetada ja jälgida neerufunktsiooni esimese paari lisinopriilravi nädala jooksul.

Mõnedel eelnevalt ilmnemata neeruveresoonte haigusega hüpertensiivsetel patsientidel on suurenenud vere uurea- ja seerumi kreatiniinisaldus, mis on tavaliselt vähene ja möõduv, eriti siis, kui lisinopriili on manustatud koos diureetikumiga. See esineb suurema tõenäosusega varem olemasoleva neerukahjustusega patsientidel. Vajalik võib olla annuse vähendamine ja/või ravi katkestamine diureetikumi ja/või lisinopriiliga.

Ägeda müokardiinfarkti puhul ei tohi ravi lisinopriiliga alustada patsientidel, kellel esinevad neerufunktsiooni häired, mida defineeritakse seerumi kreatiniini kontsentratsioonina üle 177 mikromol/l ja/või proteiinuuriana üle 500 mg 24 tunni jooksul. Kui neerufunktsiooni häire tekib ravi ajal lisinopriiliga (seerumi kreatiniini kontsentratsioon üle 265 mikromol/l või ravieelse väärtuse kahekordistumine), peab arst kaaluma lisinopriili kasutamise lõpetamist.

Ülitundlikkus/angioödeem

Harva on teatatud AKE inhibiitoritega, sealhulgas lisinopriiliga ravitud patsientide puhul näo, jäsemete, huulte, keele, kõri ja/või neelu angioödeemist. See võib esineda ükskõik millal ravi vältel. Sellistel juhtudel tuleb kohe lõpetada lisinopriili manustamine ja alustada sobiva ravi ning jälgimisega, et tagada sümptomite täielik möödumine enne patsientide haiglast väljakirjutamist. Isegi neil juhtudel, kui esineb ainult keele turse respiratoorse distressita, võivad patsiendid vajada pikemaajalist jälgimist, sest ravi antihistamiinikumide ja kortikosteroididega ei pruugi olla piisav.

Väga harva on teatatud surmajuhtumitest angioödeemi tõttu, mis on seotud neelu või keele tursega. Keele, kõri või neelu haaratusega patsientidel võib tõenäoliselt esineda hingamisteede obstruktsioon, eriti neil, kellel on anamneesis hingamisteede operatsioonid. Sellisel juhul tuleb kohe rakendada erakorralist ravi. See võib hõlmata adrenaliini manustamist ja/või hingamisteede avatuna hoidmist. Patsient peab olema hoolika meditsiinilise jälgimise all sümptomite täieliku ja püsiva kadumiseni. Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid põhjustavad musta nahavärviga patsientidel angioödeemi sagedamini kui teise nahavärviga patsientidel. Patsientidel, kellel on anamneesis AKE inhibiitoritega mitteseotud angioödeem, võib esineda suurem angioödeemi tekkerisk AKE inhibiitori manustamise korral (vt lõik 4.3).

Anafülaktoidsed reaktsioonid hemodialüüsi saavatel patsientidel

Anafülaktoidsed reaktsioonidest on teatatud patsientide puhul, keda on dialüüsitud suure voolutusvõimega membraanidega (nt AN 69) ja ravitud samal ajal AKE inhibiitoriga. Neil patsientidel tuleb kaaluda teist tüüpi dialüüsimeembraani või erineva klassi hüpertensioonivastase ravimi kasutamist.

Anafülaktoidsed reaktsioonid väikese tihedusega lipoproteiinide (LDL) afereesi puhul

Harva on patsientidel, kes saavad AKE inhibiitoreid väikese tihedusega lipoproteiinide (LDL) afereesi ajal dekstraansulfaadiga, esinenud eluohtlikke anafülaktoideid reaktsioone. Nende reaktsioonide vältimiseks katkestati ajutiselt ravi AKE inhibiitoriga enne iga afereesi.

Desensibiliseerimine

Patsientidel, kes said AKE inhibiitoreid desensibiliseeriva ravi ajal (nt kiletiivaliste mürk), on esinenud anafülaktoideid reaktsioone. Samadel patsientidel sai neid reaktsioone vältida, kui AKE inhibiitoreid ajutiselt ei antud, kuid reaktsioonid tekkisid uuesti ravimi tahtmatul taasmanustamisel.

Maksapuudulikkus

Väga harva on AKE inhibiitoreid seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilise ikterusega ja progresseerub fulminantse maksanekroosini ning (mõnikord) surmani. Selle sündroomi mehhanism ei ole teada. Lisinopriili saavad patsiendid, kellel tekib ikterus või märkimisväärne maksaensüümide aktiivsuse tõus, peavad ravi lisinopriiliga lõpetama ning jääma meditsiinilise järelevalve alla.

Neutropeenia/agranulotsütoos

AKE inhibiitoreid saavatel patsientidel on teatatud neutropeeniast/agranulotsütoosist, trombotsütopeeniast ja aneemiast. Normaalse neerufunktsiooni ja komplitseerivate teguriteta patsientidel esineb neutropeeniat harva. Neutropeenia ja agranulotsütoos on pöörduvad pärast ravi katkestamist AKE inhibiitoriga.

Eriti ettevaatlikult tuleb lisinopriili kasutada patsientidel, kellel esineb veresoonte kollageenhaigus, kes saavad ravi immunosupressandiga, allopurinooli või prokaiinamiidiga või kellel esineb nende komplitseerivate tegurite kombinatsioon, eriti kui esineb eelnev neerufunktsiooni häire. Mõnedel neist patsientidest tekkisid tõsised infektsioonid, mis vähestel juhtudel ei allunud intensiivsele antibiootikumravile. Kui lisinopriili kasutatakse selliste patsientide raviks, on soovitatav perioodiliselt jälgida leukotsüütide arvu. Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid arstile igast infektsiooninähest.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

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

Rass

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid põhjustavad mustanahalistel patsientidel angioödeemi sagedamini kui heledanahalistel patsientidel.

Nagu teiste AKE inhibiitoritega, võib ka lisinopriil olla vähem tõhus vererõhu langetamisel mustanahalistel patsientidel kui heledanahalistel, seda tõenäoliselt vähese reniinisaldusega seisundite suurema esinemissageduse tõttu kõrge vererõhuga mustanahaliste populatsioonis

Köha

AKE inhibiitorite kasutamisel on teatatud köhast. Oma iseloomult on köha mitteproduktiivne, püsiv ja kaob pärast ravi lõpetamist. AKE inhibiitorite indutseeritud köha tuleb arvestada köha diferentsiaaldiagnoosimisel.

Kirurgia/anesteesia

Patsientidel, kellele planeeritakse teha suur operatsioon või anesteesia ajal ravimitega, mis tekitavad hüpotensiooni, võib lisinopriil blokeerida angiotensiin II tekkimist, mis järgneb kompensatoorsele reniini vabanemisele. Kui tekib hüpotensioon, mis arvatakse olevat sellest mehhanismist tingitud, saab seda korrigeerida veremahu suurendamisega.

Hüperkaleemia

Mõnedel patsientidel, keda on ravitud AKE inhibiitorite, sealhulgas lisinopriiliga, on täheldatud kaaliumikontsentratsiooni suurenemist seerumis. Suurenenud oht hüperkaleemia tekkeks on neerupuudulikkusega patsientidel, samuti nendel, kes põevad suhkurtõbe või kasutavad samal ajal kaaliumi säästvaid diureetikume, kaaliumi sisaldavaid toidulisandeid, kaaliumi sisaldavaid soolaasendajaid või tarvitavad ravimeid, mida seostatakse seerumi kaaliumisisalduse suurenemisega (nt hepariin). Kui ülaltoodud ainete kasutamist peetakse vajalikuks, on soovitatav seerumi kaaliumisisaldust regulaarselt jälgida (vt lõik 4.5).

Suhkurtõvega patsiendid

Suukaudsete diabeedivastaste ravimite või insuliiniga ravitavate diabeetiliste patsientide puhul tuleb glükeemilist kontrolli tähelepanelikult jälgida esimese ravikuu jooksul AKE inhibiitoriga (vt lõik 4.5).

Liitium

Liitiumi ja lisinopriili kombinatsiooni ei soovitata üldiselt kasutada (vt lõik 4.5).

Rasedus ja imetamine

Ravi AKE inhibiitoritega ei tohi alustada raseduse ajal. Juhul, kui jätkuv ravi AKE inhibiitoriga ei ole äärmiselt vajalik, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on raseduse ajal kasutamise jaoks kindlaks määratud ohutusprofiil. Raseduse tuvastamisel tuleb ravi AKE inhibiitoritega kohe lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Lisinopriili ei soovitata kasutada imetamise ajal.

Amlodipiiniga seotud

Amlodipiini ohutust ja efektiivsust hüpertensiivse kriisi korral ei ole tõestatud.

Südamepuudulikkusega patsiendid

Südamepuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatlikult. Raske südamepuudulikkusega (NYHA klass III ja IV) patsientide pikaajalises platseebokontrollitud uuringus teatati kopsuturse suuremast esinemissagedusest amlodipiiniga ravitud rühmas võrreldes platseeborühmaga (vt lõik 5.1). Kaltsiumikanali blokaatoreid, sealhulgas amlodipiini, tuleb kasutada ettevaatlikult südame paispuudulikkusega patsientidel, sest need võivad suurendada edasiste kardiovaskulaarsete sündmuste ja suremuse riski.

Kasutamine maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel

Kahjustatud maksafunktsiooniga patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused kõrgemad ning annustamissoovitusi ei ole kindlaks määratud. Seetõttu tuleb ravi amlodipiiniga alustada annustamisulatuse väiksema annusega ja olla ettevaatlik nii ravi alustamisel kui ka annuse suurendamisel. Raske maksakahjustusega patsientidel võib olla vajalik annuse aeglane tiitrimine ja hoolikas jälgimine.

Kasutamine eakatel patsientidel

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

Kasutamine neerupuudulikkuse korral

Neil patsientidel võib kasutada amlodipiini tavalisi annuseid. Muutused amlodipiini plasmakontsentratsioonides ei korreleeru neerukahjustuse raskusastmega. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Lisinopriiliga seotud koostoimed

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

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

Diureetikumid

Kui lisinopriili saava patsiendi ravile lisatakse diureetikum, on hüpertensioonivastane toime tavaliselt aditiivne. Patsientidel, kes saavad juba diureetikume ja eriti nendel, kellel diureetikumravi alustati alles hiljuti, võib mõnikord tekkida lisinopriili lisamisel ravile vererõhu ülemäärane langus. Sümptomaatilise hüpotensiooni võimalust lisinopriiliga saab minimiseerida diureetikumi ärajätmisega enne lisinopriiliga ravi alustamist (vt lõigud 4.4 ja 4.2).

Kaaliumilisandid, kaaliumi säästvad diureetikumid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad

Kuigi kliinilistes uuringutes jäi seerumi kaaliumisisaldus tavaliselt normi piiridesse, esines mõnedel patsientidel hüperkaleemiat. Hüperkaleemia tekkimise riskitegurite hulka kuuluvad neerupuudulikkus, suhkurtõbi ja samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide (nt spironolaktoon, triamteren või amiloriid), kaaliumilisandite või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate kasutamine. Kaaliumilisandite, kaaliumi säästvate diureetikumide või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate kasutamine, eriti neerufunktsiooni häiretega patsientidel, võib viia seerumi kaaliumisisalduse olulise suurenemiseni. Lisinopriili kasutamisel koos kaaliumi väljaviiva diureetikumiga võib väheneda diureetikumist põhjustatud hüpokaleemia.

Liitium

Liitiumi samaaegsel manustamisel koos AKE inhibiitoritega on teatatud liitiumi seerumikontsentratsioonide ja toksilisuse pöörduvast suurenemisest. Samaaegne tiasiiddiureetikumide kasutamine võib suurendada liitiumi toksilisuse riski ja tugevdada juba AKE inhibiitorite kasutamise tõttu suurenenud liitiumi toksilisust. Lisinopriili kasutamine koos liitiumiga ei ole soovitatav, kuid kui kombinatsioon on vajalik, tuleb seerumi liitiumitasemeid tähelepanelikult jälgida (vt lõik 4.4).

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d) sealhulgas atsetüülsalitsüülhape ≥ 3 g päevas

MSPVA-de pikaajaline manustamine võib vähendada AKE inhibiitori antihüpertensiivset toimet. MSPVA-d ja AKE inhibiitorid võivad avaldada aditiivset toimet seerumi kaaliumisisalduse tõusu osas ja põhjustada neerufunktsiooni halvenemist. Need toimed on tavaliselt pöörduvad. Harva võib ilmnedagi äge neerupuudulikkus, eriti neerufunktsiooni langusega patsientidel nagu eakad või dehüdreeritud patsiendid.

Kuld

AKE inhibiitor-ravi saavatel patsientidel on süstitava kulla (nt naatriumaurotiomalaat) manustamise järgselt sagedamini teatatud nitritoidsetest reaktsioonidest (vasodilatatsiooni sümptomid, sealhulgas õhetus, iiveldus, pearinglus ja hüpotensioon, mis võivad olla väga rasked).

Teised hüpertensioonivastased ravimid

Nende ainete koosmanustamine võib suurendada lisinopriili hüpotensiivset toimet. Nitroglütseriini ja teiste nitraatide või teiste vasodilataatoritega koosmanustamine võib vererõhku veelgi langetada.

Tritsüklilised antidepressandid/antipsühhootikumid/anestetikumid

Teatud anesteetiliste ravimite, tritsükliliste antidepressantide ja antipsühhootikumide samaaegne kasutamine koos AKE inhibiitoritega võib veelgi vererõhku langetada (vt lõik 4.4).

Sümpatomimeetikumid

Sümpatomimeetikumid võivad AKE inhibiitorite antihüpertensiivset toimet vähendada.

Diabeedivastased ravimid

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et AKE inhibiitorite ja antidiabeetiliste ravimite (insuliinid, suukaudsed hüpopglükeemilised ravimid) samaaegne manustamine võib suurendada vere glükoositaset alandavat toimet koos hüpopglükeemia riskiga. Ilmnes, et selle fenomeni ilmnemine on kõige tõenäolisem kombineeritud ravi esimestel nädalatel ja neerukahjustusega patsientidel.

Atsetüülsalitsüülhape, trombolüütikumid, beetablokaatorid, nitraadid

DIROTONi võib kasutada samaaegselt koos atsetüülsalitsüülhappe (kardioloogilistes annustes), trombolüütikumide, beetablokaatorite ja/või nitraatidega.

Amlodipiiniga seotud koostoimed

Teiste ravimite mõju amlodipiinile

CYP3A4 inhibiitorid: Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, seenevastased asoolid, makroliidid, nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada olulist amlodipiini ekspositsiooni suurenemist. Nende farmakokineetiliste variatsioonide kliiniline väljendus võib olla tugevam eakatel patsientidel. Seega võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

CYP3A4 indutseerijad: Puuduvad andmed CYP3A4 indutseerijate mõjust amlodipiinile. CYP3A4 indutseerijate [nt rifampitsiin, naistepuna (*Hypericum perforatum*)] samaaegsel manustamisel võib amlodipiini plasmakontsentratsioon väheneda. Koos CYP3A4 indutseerijatega tuleb amlodipiini kasutada ettevaatusega.

Amlodipiini manustamine greipfruudi või greipfruudimahlaga ei ole soovitatav, sest mõnel patsiendil võib suurened biosaadavus, põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist.

Dantroleen (infusioon): Loomadel on letaalselt vatsakeste fibrillatsiooni ja kardiovaskulaarset kollapsit täheldatud seoses hüperkaleemiaga pärast verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamist. Hüperkaleemia riski tõttu soovitatakse vältida kaltsiumikanalite blokaatorite, näiteks amlodipiini samaaegset manustamist patsientidele, kes on tundlikud pahaloomulise hüpertermia suhtes ning pahaloomulise hüpertermia ravi korral.

Amlodipiini mõju teistele ravimitele

Amlodipiini vererõhku langetav toime liitub teiste antihüpertensiivsete omadustega ravimite vererõhku langetava toimega.

Kliinilistes koostoimeuuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastatiini, digoksiini, varfariini ega tsüklosporiini farmakokineetikat.

Simvastatiin

10 mg amlodipiini korduval koosmanustamisel 80 mg simvastatiiniga oli tulemuseks simvastatiini ekspositsiooni suurenemine 77%, võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini saavatel patsientidel tuleb simvastatiini annust piirata 20 mg-ni ööpäevas.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Raseduse esimesel trimestril ei ole DIRONORM'i kasutamine soovitatav ning raseduse teisel ja kolmandal trimestril on see vastunäidustatud.

Adekvaatselt kontrollitud kliinilistes uuringutes puudub kogemus lisinopriili ja amlodipiini kasutamise kohta rasedatele naistele. Siiski on mõlema toimeaine kasutamine raseduse ajal kas mittesoovitatav või vastunäidustatud (toimeainespetsiifilisi üksikasju vt allpool).

Raseduse tuvastamisel tuleb ravi DIRONORM'iga kohe lõpetada ja alustada vajaduse korral alternatiivse raviga (vt lõik 4.4).

Ravi DIRONORM'iga ei tohi alustada raseduse ajal. Juhul, kui jätkuvat ravi DIRONORM'iga ei peeta äärmiselt vajalikuks, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, millel on raseduse ajal kasutamise jaoks kindlaks määratud ohutusprofiil.

Lisinopriiliga seotud

AKE inhibiitoreid ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4).

AKE inhibiitorite kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogilised tõendid teratogeensuse riski kohta pärast AKE inhibiitorite kasutamist raseduse esimese trimestri ajal ei ole olnud veenvad, siiski ei saa välistada väikest riski suurenemist. Juhul, kui ravi AKE inhibiitoritega ei ole vältimatu, tuleb rasedust planeerivad patsiendid üle viia alternatiivsele hüpertensioonivastasele ravile, millel on raseduse ajal kasutamise jaoks kindlaks määratud ohutusprofiil. Raseduse tuvastamisel tuleb ravi AKE inhibiitoritega kohe lõpetada ja vajaduse korral alustada alternatiivse raviga.

Teadaolevalt on ravi AKE inhibiitoritega raseduse teisel ja kolmandal trimestril fetotoksiline (põhjustab neerufunktsiooni langust, oligohüdramnioni, pidurdab kolju luustumist) ja põhjustab ka neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui AKE inhibiitoreid on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav neerufunktsiooni ja koljut kontrollida ultraheliuuringul. Lapsi, kelle emad on raseduse ajal AKE inhibiitoreid võtnud, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Amlodipiiniga seotud

Amlodipiini ohutus raseduse ajal ei ole kindlaks tehtud.

Loomkatsetes on täheldatud reproduktiivset toksilisust suurte annuste korral (vt lõik 5.3).

Kasutamine raseduse ajal on soovitatav üksnes ohutuma alternatiivse ravimi puudumise korral ning juhul, kui haigus ohustab ema ja loodet rohkem kui ravi amlodipiiniga.

Imetamine

Kuna puudub teave lisinopriili ja amlodipiini kasutamise kohta imetamise ajal, ei soovitata DIRONORM'i kasutada ning imetamise ajal on eelistatavad paremini tõestatud ohutusprofiilidega alternatiivsed ravimid, eriti vastsündinu või enneaegse lapse imetamisel.

Fertiilsus

Adekvaatselt kontrollitud kliinilistes uuringutes puudub kogemus lisinopriili ja amlodipiini toime kohta fertiilsusele.

Amlodipiiniga seotud

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on teatatud pöörduvatest biokeemilistest muutustest spermatooside peades. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes uuringus rottidel leiti kõrvaltoimeid isasloomade viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lisinopriiliga seotud

Sõidukijuhtimisel või masinatega töötamise puhul tuleb arvestada, et aeg-ajalt võib tekkida pearinglus või väsimus.

Amlodipiiniga seotud

Amlodipiinil on kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kui patsientidel esineb pearinglus, peavalu, väsimus või iiveldus, võib reaktsiooniaeg pikeneda. Soovitatakse ettevaatus, eriti ravi alguses.

Ülaltoodu põhjal võib DIRONORM mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (eriti ravi algusperioodil).

4.8 Kõrvaltoimed

Kontrollitud kliinilises uuringus (n=195) ei olnud korraga mõlemat toimeainet saanud isikutel kõrvaltoimete esinemissagedus suurem kui monoterapiat saanud patsientidel. Kõrvaltoimed piirdusid nendega, mida on eelnevalt täheldatud amlodipiiniga ja/või lisinopriiliga. Kõrvaltoimed olid tavaliselt kerged, mööduvad ja nõudsid harva ravi katkestamist. Kombinatsiooni kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid peavalu (8%), köha (5%) ja pearinglus (3%).

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: Väga sage ($\geq 1/10$), Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), Harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), Väga harv ($< 1/10\,000$), Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Ravi ajal amlodipiini ja lisinopriiliga eraldi on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed lisinopriiliga	Kõrvaltoimed amlodipiiniga
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga harv	Luuüdi depressioon, agranulotsütoos (vt lõik 4.4), leukopeenia, neutropeen, trombotsütopeen, hemolüütiline aneemia, aneemia, lümfadenopaatia	Trombotsütopeen, leukopeenia
Immuunsüsteemi häired	Väga harv	Autoimmuunsed häired	Allergiline reaktsioon
Endokriinsüsteemi häired	Harv	Antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH)	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga harv	Hüpotglükeemia	Hüperglükeemia
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Meeleolumuutused, unehäired	Unetus, meeleolumuutused (sh ärevus), depressioon
	Harv	Vaimne segasus	Segasus
	Teadmata	Depressioon	
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus, peavalu	Unisus, pearinglus, peavalu (eriti ravi algul)
	Aeg-ajalt	Peapööritus (<i>vertigo</i>), paresteesia, maitsehäired	Sünkoop, treemor, maitsemuutused, hüpoesteesia, paresteesia
	Väga harv		Hüpertoonia, perifeerne neuropaatia
	Teadmata	Sünkoop	

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed lisinopriiliga	Kõrvaltoimed amlodipiiniga
Silma kahjustused	Aeg-ajalt		Nägemishäired (sh kahelinägemine)
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt		Tinnitus
Südame häired	Sage		Palpitatsioonid
	Aeg-ajalt	Müokardiinfarkt, mis võib kõrge riskiga patsientidel sekundaarselt tekkida liigse hüpotensiooni korral (vt lõik 4.4), tahhükardia, palpitatsioonid	
	Väga harv		Müokardiinfarkt, arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia, kodade virvendusarütmia)
Vaskulaarsed häired	Sage	Ortostaatiline hüpotensioon	Nahaõhetus
	Aeg-ajalt	Ajuinsult, mis võib kõrge riskiga patsientidel sekundaarselt tekkida liigse hüpotensiooni korral (vt lõik 4.4), Raynaud' sündroom	Hüpotensioon
	Väga harv		Vaskuliit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Köha	
	Aeg-ajalt	Riniit	Düspnoe, riniit
	Väga harv	Bronhospasm, allergiline alveoliit/eosinofiilne pneumoonia, sinusiit	Köha
Seedetrakti häired	Sage	Kõhulahtisus, oksendamine	Kõhuvalu, iiveldus
	Aeg-ajalt	Kõhuvalu, iiveldus, seedehäired	Oksendamine, düspepsia, sooletegevuse muutused (kõhulahtisus ja kõhukinnisus), suukuivus
	Harv	Suukuivus	
	Väga harv	Pankreatiit, intestinaalne angioödeem	Pankreatiit, gastriit, igemete hüperplaasia
Maksa ja sapiteede häired	Väga harv	Maksapuudulikkus, hepatiit, kolestaatiline ikterus (vt lõik 4.4)	Hepatiit, ikterus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lööve, sügelus	Alopeetsia, lööve, eksanteem, purpur, nahavärvi muutused, hüperhidroos, sügelus
	Harv	Psoriaas, urtikaaria, alopeetsia, ülitundlikkus/näo, jäsemete, huulte, keele, neelu ja/või kõri angioödeem (vt lõik 4.4)	
	Väga harv	Toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, pemfigus, hüperhidroos, naha pseudolümfoom*	Multiformne erüteem, angioödeem, urtikaaria, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödeem, valgustundlikkus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage		Hüppeliigese turse
	Aeg-ajalt		Artralgia, müalgia, lihaskrambid, seljavalu

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed lisinopriiliga	Kõrvaltoimed amlodipiiniga
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Neerutalitluse häire	
	Aeg-ajalt		Urineerimishäired, noktuuria, suurenenud urineerimissagedus
	Harv	Äge neerupuudulikkus, ureemia	
	Väga harv	Oliguuria/anuuria	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Impotentsus	Impotentsus, günekomastia
	Harv	Günekomastia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage		Turse, väsimus
	Aeg-ajalt	Väsimus, asteenia	Valu rinnus, valu, halb enesetunne, asteenia
Uuringud	Aeg-ajalt	Vere ureasisalduse suurenemine, seerumi kreatiniinisalduse suurenemine, hüperkaleemia, maksaensüümide aktiivsuse tõus	Kehakaalu suurenemine, kehakaalu vähenemine
	Harv	Hemoglobiinitaseme langus, hematokriti langus, seerumi bilirubiinisalduse suurenemine, hüponatreemia	
	Väga harv		Maksaensüümide aktiivsuse tõus**

* On esinenud sümptomite kompleks, mille hulka võivad kuuluda kas üks või mitu järgnevat: palavik, vaskuliit, müalgia, artralgia/artriit, positiivne antinukleaarsete antikehade (ANA) leid, kiirenenud settereaktsioon, eosinofiilia ja leukotsütoos, nahalööve, fotosensitiivsus või mõni teine dermatoloogiline häire.

** Enamasti seotud kolestaasiga.

Amlodipiini kasutamisel on samuti teatatud erandlikest ekstrapüramidaalse sündroomi juhtudest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

DIRONORM'i üleannustamise kohta inimestel andmed puuduvad.

Seotud lisinopriili üleannustamisega

Üleannustamise kohta inimestel on vähe andmeid. AKE inhibiitorite üleannustamisega seotud sümptomiteks võivad olla hüpotensioon, tsirkulatoorne šokk, elektrolüütide tasakaaluhäired, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, tahhükardia, palpitatsioonid, bradükardia, pearinglus, ärevus ja köha.

Üleannustamise soovitatav ravi on füsioloogilise lahuse intravenoosne infusioon. Hüpotensiooni tekkimisel tuleb patsient panna lamama šokiasendisse. Võimaluse korral võib kaaluda ravi angiotensiin II infusiooni ja/või intravenoossete katehoolamiinidega. Kui ravimit võeti hiljuti, rakendage lisinopriili elimineerimiseks sobivaid meetmeid (nt oksendamise esilekutsumine, maoloputus, absorbentide ja naatriumsulfaadi manustamine). Lisinopriili saab üldisest vereringest eemaldada hemodialüüsi teel (vt lõik 4.4). Ravile allumatu bradükardia puhul on näidustatud südamestimulaatori paigaldamine. Sageli tuleb jälgida elulisi näitajaid, seerumi elektrolüütide tasakaalu ja kreatiini sisaldust.

Seotud amlodipiini üleannustamisega

Tahtliku üleannustamise kogemused inimestel on piiratud.

Sümptomid:

Olemasolevatel andmetel võib suur üleannustamine põhjustada ülemäära perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalikku reflektorset tahhükardiat. On teatatud väljendunud ja tõenäoliselt pikenenud süsteemsest hüpotensioonist kuni surmaga lõppeva šokini.

Ravi:

Amlodipiini üleannustamisest tingitud kliiniliselt oluline hüpotensioon nõuab aktiivset südameveresoonkonda toetavat ravi, sealhulgas südame- ja hingamisfunktsiooni sagedast jälgimist, jäsemete ülestõstmist ning ringleva vere mahu ja uriinikoguse jälgimist.

Veresoonte toonuse ja vererõhu taastamiseks võib kasu olla vasokonstriktorist eeldusel, et selleks ei ole vastunäidustusi. Kaltsiumglükonaadi manustamine intravenoosselt võib aidata kaasa kaltsiumikanalite blokaadi likvideerimisele.

Mõnedel juhtudel võib olla kasu maoloputuse tegemisest. Aktiveeritud söe kasutamine tervetel vabatahtlikel kuni 2 tundi pärast 10 mg amlodipiini manustamist on vähendanud amlodipiini imendumist.

Kuna amlodipiin seondub suures osas plasmavalkudega, ei ole dialüüsist tõenäoliselt kasu.

DIRONORM'iga üleannustamine võib põhjustada ülemäära perifeerset vasodilatatsiooni koos väljendunud hüpotensiooniga, tsirkulatorset šokki, elektrolüütide häireid, neerupuudulikkust, hüperventilatsiooni, tahhükardiat, südamepekslemist, bradükardiat, pearinglust, ärevust ja kõha. Soovitav on rakendada sümptomaatilist ravi (patsient tuleb asetada lamama, jälgida ning vajaduse korral toetada kardiaalset ja respiratoorset funktsiooni, vererõhku, vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu ning kreatiniini kontsentratsioone). Tõsise hüpotensiooni korral tõsta patsiendi jalad ülespoole ja kui intravenoosne vedeliku ülekannet ei anna rahuldavat vastust, võib olla vajalik toetavale ravile perifeerse vasopressori lisamine, kui see ei ole vastunäidustatud. Võib kaaluda ka ravi angiotensiin II infusiooniga, selle olemasolul. Kaltsiumglükonaadi manustamine intravenoosselt võib aidata kaasa kaltsiumikanali blokaadi likvideerimisele.

Et amlodipiin imendub aeglaselt, võib maoloputus olla mõnikord kasulik.

Lisinopriili saab süsteemsest vereringest eemaldada hemodialüüsiga. Suure voolutusvõimega polüakrüülnitriilist membraanide kasutamist dialüüsil tuleb vältida.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja kaltsiumikanali blokaatorid, lisinopriil ja amlodipiin.

ATC-kood: C09BB03

DIRONORM on fikseeritud annusega kombineeritud ravim, mis sisaldab toimeaineid lisinopriili ja amlodipiini.

Lisinopriil

Lisinopriil on peptidüldipeptidaasi inhibiitor. Ta pärsib angiotensiini konverteerivat ensüümi (AKE), mis katalüüsib angiotensiin I konversiooni vasopressoorseks peptiidiks angiotensiin II-ks.

Angiotensiin II stimuleerib ka aldosterooni sekretsiooni neerupealise kooses. AKE inhibeerimise tagajärjel väheneb angiotensiin II sisaldus plasmas, see viib vasopressoorse toime ja aldosterooni sekretsiooni vähenemisele. Viimase vähenemise tulemusel võib suurened kaaliumi sisaldus seerumis.

Kuigi arvatakse, et lisinopriil langetab vererõhku eeskätt reniin-angiotensiin-aldosteroonisüsteemi supressiooni kaudu, avaldab lisinopriil hüpertensioonivastast toimet ka nendel kõrge vererõhuga patsientidel, kellel on väike reniini aktiivsus. AKE on identne kinaas II-ga – ensüümiga, mis lagundab

bradükiniini. Kas bradükiniini, kui tugeva vasodilatoorse peptiidi, sisalduse suurenemine osaleb ka lisinopriili terapeutilises toimes, vajab veel selgitamist.

Lisinopriili toimet haigestumisse ja surevusse südamepuudulikkuse korral uuriti suurte (32,5 mg või 35 mg üks kord ööpäevas) ja väikeste annuste (2,5 mg või 5 mg üks kord ööpäevas) võrdlemisel. 3164 patsiendi uuringus, ellujäänud patsientide keskmise jälgimisajaga 46 kuud, põhjustas lisinopriili suur annus võrreldes väiksema annusega kombineeritud tulemusnäitajaga mistahes põhjustel suremuse ja mistahes põhjustel hospitaliseerimise vajaduses ($p = 0,002$) 12% riski alanemise ja mistahes põhjustel suremuse ja kardiovaskulaarsetel põhjustel hospitaliseerimise vajaduses ($p = 0,036$) 8% riski alanemise. Täheldati mistahes põhjustel suremuse (8%; $p = 0,128$) ja kardiovaskulaarse suremuse (10%; $p = 0,073$) riski vähenemist. *Post-hoc* analüüsi kohaselt vähenes südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiste arv lisinopriili suurte annustega ravitud patsientidel 24% ($p = 0,002$) võrra võrreldes väikeste annustega. Sümptomaatiline raviedukus oli sarnane nii lisinopriili suurte kui väikeste annustega ravitud patsientidel.

Uuringu tulemused näitasid, et üldine kõrvaltoimete profiil (nii loomult kui arvult) oli sarnane nii patsientidel, keda raviti lisinopriili suurte annustega, kui ka neil, kes said väikseid annuseid. AKE inhibeerimisega seonduvad ettearvatavad kõrvaltoimed, nagu hüpotensioon või muutused neerufunktsioonis, olid ravitavad ning viisid harva ravi katkestamiseni. Lisinopriili suurte annustega ravitud patsientidel esines kõha harvem, kui väikeste annustega ravitutel.

GISSI-3 uuringus, kus kasutati 2x2 faktor disaini võrdlemaks kontrollgrupiga 6 nädala jooksul lisinopriili ja glütserüültrinitraadi toimeid (manustatuna eraldi või kombinatsioonis) 19394 patsiendil (kellel manustati ravi 24 tunni jooksul pärast ägedat müokardiinfarkti), põhjustas lisinopriil võrreldes kontrollgrupiga ($2p = 0,03$) statistiliselt olulise suremuse riski vähenemise – 11%. Riski vähenemine glütserüültrinitraadiga ei olnud märkimisväärne, kuid lisinopriili ja glütserüültrinitraadi kombinatsioon põhjustas võrreldes kontrollgrupiga ($2p = 0,02$) suremuse riski märkimisväärse – 17% vähenemise. Eakate (vanus > 70 eluaastat) ja naissoost patsientide alagruppides, keda määratleti kui kõrge suremuse riskiga patsiente, täheldati märkimisväärset kasu suremuse ja kardiaalse funktsiooni kombineeritud tulemusnäitajale. 6 kuu kombineeritud tulemusnäitaja kõikide patsientide (sh ka kõrge riskiga alagruppide) jaoks näitas samuti märkimisväärset kasu neile, keda raviti lisinopriiliga või lisinopriil pluss glütserüültrinitraadiga 6 nädalat, viidates seega lisinopriili preventiivsele toimele. Nagu võiks oodata igalt vasodilataator-ravilt, seostati hüpotensiooni ja neerufunktsiooni häirete esinemissageduse suurenemist lisinopriilraviga, kuid neid ei seostatud proportsionaalse suurenemisega suremuses.

Topeltpimedas randomiseeritud mitmekesuselises uuringus, kus lisinopriili võrreldi kaltsiumikanali blokaatoritega 335 hüpertensiivsel II tüüpi diabeediga algstaadiumis nefropaatiaga (mida iseloomustas mikroalbuminuuria) patsiendil, kellele manustati lisinopriili 10 mg kuni 20 mg üks kord ööpäevas 12 kuu jooksul, vähenes süstoolne/diastoolne vererõhk 13/10 mmHg võrra ja albumiini eritumine uriini kaudu 40% võrra. Võrreldes kaltsiumikanali blokaatoriga, mis põhjustas samasuguse vererõhu languse, täheldati lisinopriilravi saanud patsientidel märkimisväärselt suuremat vähenemist albumiini eritumises uriiniga, mis tõendab, et lisinopriili AKE-d inhibeeriv toime vähendab lisaks oma vererõhku langetavale toimele ka mikroalbuminuuriat otsese toimega neerukoele.

Lisinopriilravi ei mõjuta glükeemilist kontrolli, mida näitas märkimisväärse toime puudumine glükeeritud hemoglobiini (HbA1c) hulgal.

Kliinilises uuringus osales 115 hüpertensiooniga 6...16-aastast last. Alla 50 kg kaaluvad patsiendid said kas 0,625 mg; 2,5 mg või 20 mg lisinopriili üks kord ööpäevas ja patsiendid, kes kaalusid 50 kg või rohkem said kas 1,25 mg; 5 mg või 40 mg lisinopriili üks kord ööpäevas. Teise nädala lõpuks langetas lisinopriil manustamisel üks kord ööpäevas vererõhku annusest sõltuvalt, püsiv antihüpertensiivne toime ilmnis annustes üle 1,25 mg.

Seda toimet kinnitas ravimi ärajätmise faas, milles diastoolne rõhk tõusis ligikaudu 9 mmHg rohkem platseeborühma randomiseeritud patsientidel kui neil patsientidel, kes olid randomiseeritud lisinopriili

keskmiste ja suurte annuste rühmadesse. Lisinopriili annusest sõltuv antihüpertensiivne toime oli sarnane erinevates demograafilistes alarühmades: vanus, aste Tanneri skaalal, sugu ja rass.

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi AKE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori antagonistiga.

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

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteraapiaga võrreldes.

Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi.

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

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

Amlodipiin

Amlodipiin on dihidropüridiini rühma kaltsiumiioonide sissevoolu inhibiitor (aeglase kanali blokaator või kaltsiumiioonide antagonist) ning takistab kaltsiumiioonide transmembraanset transporti südame ja veresoonte silelihasrakkudesse.

Amlodipiini vererõhku alandav toime on tingitud veresoonte seinte silelihaste otsesest lõõgastamisest. Hüpertensiooniga patsientidel alandab amlodipiini ühekordne annus ööpäevas vererõhku kliiniliselt olulisel määral nii lamavas kui seisvas asendis kogu 24 tunniks. Toime aeglase alguse tõttu ei teki amlodipiini manustamisel ägedat hüpotensiooni.

Amlodipiini kasutamist ei ole seostatud mistahes metaboolsete kõrvaltoimetega ega muutustega plasmalipiidide osas ning sobib kasutamiseks bronhiaalastmaga, diabeediga ja podagra haigetel.

Uuring ALLHAT (*The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*)

Viidi läbi randomiseeritud topeltpime haigestumuse-suremuse uuring, mida nimetati südameinfarkti vältimiseks antihüpertensiivse ja lipiide langetava ravi uuringuks (ALLHAT), et võrrelda uuemaid medikamentoosseid ravimeetodeid: amlodipiin 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriil 10...40 mg ööpäevas (AKE-inhibiitor) esimese rea ravina võrreldes tiasiiddiureetikumi kloortalidooniga 12,5...25 mg ööpäevas kerge kuni mõõduka hüpertensiooni korral.

Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiivset patsienti vanuses 55 aastat ja rohkem ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aasta jooksul. Patsientidel oli vähemalt üks südamepõrgarteritõve lisariskitegur, mille hulka kuulusid varasem müokardiinfarkt või insult (> 6 kuud enne uuringusse kaasamist) või muud dokumenteeritud ateroskleroetilised kardiovaskulaarsed haigused (*cardiovascular disease*, CVD) (kokku 51,5%), II tüüpi diabeet (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), vasaku vatsakese hüpertroofia, mis diagnoositi elektrokardiogrammi või ehhokardiograafiaga (20,9%), aktiivne sigarettide suitsetamine (21,9%).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli surmaga lõppeva südamepõrgarteritõve või mittefataalse müokardiinfarkti kombinatsioon. Puudus oluline erinevus esmases tulemusnäitajas amlodipiini põhineva ravi ja kloortalidooni põhineva ravi vahel: RR 0,98 95% CI [0,90...1,07] p = 0,65. Siiski

puudus oluline erinevus kõigil põhjustel suremuses amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: RR 0,96 95% CI [0,89...1,02] p = 0,20.

Lapsed

Amlodipiini 2,5 mg ja 5,0 mg annuse võrdlevas uuringus platseeboga, milles osales valdavalt sekundaarse hüpertensiooniga 268 last vanuses 6...17 aastat, leiti, et mõlemad amlodipiiniannused langetasid süstoolset vererõhku oluliselt enam kui platseebo. Erinevus kahe amlodipiiniannuse vahel ei olnud statistiliselt oluline.

Amlodipiini pikaajalist mõju laste kasvule, puberteedieale ja üldisele arengule ei ole uuritud. Samuti ei ole kindlaks tehtud, kas pikaajaline ravi amlodipiiniga lapsepõlves vähendab kardiovaskulaarset haigestumust ja suremust täiskasvanueas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Lisinopriil

Lisinopriil on suukaudselt hästi imenduv mitte-sulfüüdrühma sisaldav AKE inhibiitor.

Imendumine

Lisinopriili suukaudse manustamise järgselt ilmneb maksimaalne seerumikontsentratsioon ligikaudu 7 tunniga, kuigi täheldati kerget tendentsi, et ägeda müokardiinfarktiga patsientidel saabub maksimaalne seerumikontsentratsioon veidi aeglasemalt. Uriinist leitud ravimi põhjal võib järeldada, et lisinopriil imendub keskmiselt 25% ulatuses ja patsientide vaheline varieeruvus võib uuritud annusevahemikus (5...80 mg) olla 6...60%. Südamepuudulikkusega patsientidel langeb lisinopriili absoluutne biosaadavus ligikaudu 16%-ni. Toit lisinopriili imendumist ei mõjuta.

Jaotumine ja seondumine valkudega

Lisinopriil ei seonu plasmavalkudega, v.a vereringes leiduva angiotensiini konverteeriva ensüümiga (AKE). Katsed rottidega näitavad, et lisinopriil läbib hematoentsefaalbarjääri halvasti.

Eritumine

Lisinopriili metabolismi ei toimu ja ta eritatakse muutumatul kujul uriiniga. Lisinopriili korduval manustamisel on efektiivne akumulierumise poolväärtusaeg 12,6 tundi. Tervetel isikutel on lisinopriili kliirens ligikaudu 50 ml/min. Vähenevatel plasmakontsentratsioonidel on pikenenud terminaalne eliminatsioonifaas, mis ei mõjuta ravimi kumuleerumist. See lõppfaas ei sõltu enam annusest ja viitab AKE-ga seondumise küllastumisele.

Farmakokineetilised omadused patsientide eripopulatsioonides

Maksakahjustus

Tsirroosiga patsientidel viis maksafunktsiooni kahjustus lisinopriili imendumise vähenemisele (ligikaudu 30%, nagu määratud uriinist leitud ravimi järgi), kuid võrreldes tervete isikutega suurendas kliirensi vähenemise tõttu ekspositsiooni lisinopriilile (ligikaudu 50%).

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni kahjustus vähendab lisinopriili eliminatsiooni, mis toimub neerude kaudu, kuid see vähenemine muutub kliiniliselt oluliseks alles siis, kui glomerulaarfiltratsiooni kiirus jääb alla 30 ml/min. Kerge kuni mõõduka neerukahjustuse (kreatiniini kliirens 30 kuni 80 ml/min) korral suurenes keskmine AUC ainult 13% võrra, samas kui raske neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens vahemikus 5...30 ml/min) täheldati keskmise AUC 4,5-kordset suurenemist. Lisinopriili saab organismist eemaldada dialüüsiga. 4-tunnise hemodialüüsi ajal vähenes lisinopriili plasmakontsentratsioon keskmiselt 60%, kui dialüüsi kliirens oli vahemikus 40 ja 55 ml/min.

Südamepuudulikkus

Südamepuudulikkusega patsientidel esineb suurem lisinopriili ekspositsioon võrreldes tervete isikutega (keskmine AUC suurenemine 125%), kuid võttes aluseks lisinopriili leidumist uriinis, on imendumine vähenenud ligikaudu 16% võrreldes tervete isikutega.

Lapsed

Lisinopriili farmakokineetilist profiili uuriti 29 hüpertensiivsel pediaatrilisel patsiendil vanuses 6...16 aastat, kelle glomerulaarfiltratsiooni kiirus oli üle 30 ml/min/1,73 m². Pärast 0,1...0,2 mg/kg annuseid esinesid lisinopriili maksimaalsed plasmakontsentratsioonid 6 tunni jooksul ja imendumise ulatus oli uriinist leitud ravimi alusel ligikaudu 28%. Need väärtused on sarnased varem täiskasvanutel leitud väärtustega.

Selles uuringus olid laste AUC ja C_{max} väärtused sarnased täiskasvanutel täheldatutega.

Eakad

Eakatel patsientidel on ravimi plasmakontsentratsioonid ja plasma aja-kontsentratsioonikõvera alused pindalad (AUC) suuremad (suurenemine ligikaudu 60%) võrreldes noorte patsientidega.

Amlodipiin

Imendumine

Amlodipiin imendub pärast suukaudset manustamist hästi ja maksimaalne sisaldus veres saabub 6...12 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Toidu tarvitamine ei mõjuta amlodipiini biosaadavust.

Jaotumine ja seondumine plasmavalkudega

Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 97,5% tsirkuleerivast amlodipiinist on seotud plasmavalkudega.

Biotransformatsioon ja eritumine

Terminaalne plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on 35...50 tundi ja see on kooskõlas annustamisega üks kord ööpäevas. Amlodipiin metaboliseeritakse maksas ulatuslikult inaktiivseteks metaboliitideks. Uriiniga eritub 10% amlodipiinist muutumatu kujul ja 60% metaboliitidena.

Farmakokineetilised omadused patsientide eripopulatsioonides

Kasutamine maksakahjustuse korral

Amlodipiini manustamise kohta maksakahjustusega patsientidele on olemas väga piiratud kliinilised andmed. Maksapuudulikkusega patsientidel esineb amlodipiini vähenenud kliirens koos sellest tuleneva pikema poolväärtusajaga ja AUC suurenemisega ligikaudu 40...60%.

Eakad

Aeg amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseni on eakatel ja noorematel patsientidel ühesugune. Eakatel patsientidel kaldub amlodipiini kliirens vähenema, mistõttu suureneb nii AUC kui ka pikeneb eliminatsiooni poolväärtusaeg.

AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja pikenedes südame paispuudulikkusega patsientidel oli uuritud patsientide vanuserühma puhul oodatav (vt lõik 4.4).

Lapsed

74 hüpertensiivsel lapsel vanuses 12 kuud kuni 17 aastat (34 patsienti vanuses 6...12 aastat ja 28 patsienti vanuses 13...17 aastat) viidi läbi populatsiooni farmakokineetiline uuring amlodipiiniannustega vahemikus 1,25...20 mg üks või kaks korda ööpäevas. Lastel vanuses 6...12 aastat ja noorukitel vanuses 13...17 eluaastat oli tüüpiline ravimi kliirens suukaudse manustamise järel vastavalt 22,5 l tunnis ja 27,4 l tunnis poistel ning vastavalt 16,4 l tunnis ja 21,3 l tunnis tüdrukutel. Eri indiviidide vahel täheldati ravimi ekspositsiooni osas suurt varieeruvust. Andmed alla 6-aastaste laste kohta on piiratud.

Fikseeritud annuse kombinatsioon

DIRONORM'i toimeainete vahel ei ole kirjeldatud mingeid farmakokineetilisi koostoimeid.

Farmakokineetilised parameetrid (AUC, C_{max}, t_{max}, poolväärtusaeg) ei erinenud pärast toimeainete eraldi manustamist täheldatutest.

Toit ei mõjuta DIRONORM'i imendumist seedetraktist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilisi uuringuid lisinopriili-amlodipiini kombinatsiooniga ei ole läbi viidud.

Lisinopriil

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

On näidatud, et AKE inhibiitorid (kui ravimiklass) tekitavad kõrvaltoimeid loote hilises arengustaadiumis, mille tulemuseks on loote surm ja kaasasündinud defektid (eriti koljut mõjustavad). Teatatud on ka fetotoksilisusest, emakasisesest kasvupeetusest ja avatud arterioosjuhast. Need arenguanomaaliad arvatakse olevat osaliselt põhjustatud AKE inhibiitorite otsesest toimest loote reniini-angiotensiin süsteemile ja osaliselt isheemiast, mida põhjustab hüpotensioon emal, loote-platsenta verevoolu vähenemine ning väiksem hapniku/toitainete edastamine lootele.

Amlodipiin

Reproduktsoonitoksilisus

Rottide ja hiirtega läbi viidud reproduktiivsuse uuringutes ilmneseid inimestele soovitatavast maksimumannusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg alusel) poegimise edasilükkumine, sünnitegevuse pikenemine ja järglaste elulemuse vähenemine.

Kartsinogenees, mutagenees

Rottidel ja hiirtel, keda raviti kaks aastat amlodipiiniga annustes 0,5 mg/kg, 1,25 mg/kg ja 2,5 mg/kg ööpäevas, ei täheldatud tõendeid kartsinogeensuse kohta. Suurim annus (hiirtel sarnane 10 mg ööpäevas maksimaalse soovitatava kliinilise annusega ja rottidel kaks korda suurem* mg/m² alusel) oli lähedal maksimaalsele talutavale annusele hiirtel, kuid mitte rottidel.

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

Fertiilsus

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg amlodipiini kg kehakaalu kohta ööpäevas (ligikaudu 8-kordne* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg ööpäevas, arvestades mg/m² kohta), ei avastatud toimet fertiilsusele. Teises uuringus rottidel, kus isaseid rotte raviti amlodipiinbesilaadiga 30 päeva jooksul annuses, mis oli võrreldav inimeste annusega mg/kg alusel, leiti folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosteroonisisalduse vähenemist plasmas ning sperma tiheduse ja küpsete spermatiidide ning Sertoli rakkude arvu vähenemist.

*Põhineb patsiendi kehakaalul 50 kg.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

30 või 90 tabletti valgetes, PVC/PE/PVDC/Alumiinium blistrites pappkarbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21,
H-1103 Budapest
Ungari

8. MÜÜGILOA NUMBER

780112

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.03.2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.11.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015