

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 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 perindopriilertbutüülamiini, mis vastab 3,34 mg perindopriilile ja 6,935 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 5 mg amlodipiinile.

#### Dalnessa 4 mg/10 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 4 mg perindopriilertbutüülamiini, mis vastab 3,34 mg perindopriilile ja 13,870 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 10 mg amlodipiinile.

#### Dalnessa 8 mg/5 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 8 mg perindopriilertbutüülamiini, mis vastab 6,68 mg perindopriilile ja 6,935 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 5 mg amlodipiinile.

#### Dalnessa 8 mg/10 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 8 mg perindopriilertbutüülamiini, mis vastab 6,68 mg perindopriilile ja 13,870 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 10 mg amlodipiinile.

INN. *Perindoprilum, amlodipinum*

Tedaolevat toimet omav abiaine: naatrium.

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

### Annustamine

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 perindopriilaadi eliminatsioon vähenenud. Seega peab tavapärane meditsiiniline läbivaatus hõlmama sagedast kreatiniini- ja kaaliumitaseme jälgimist.

Dalnessa't võib manustada patsientidele, kellel kreatiniini kliirens on  $\geq 60$  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 Dalnessa't manustada ettevaatusega.

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide jaoks ei ole annustamissoovitusi kehtestatud, seetõttu on soovitatav annustada ettevaatlikult ja annustamisvahemik peab algama väiksemast vahemikust (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Optimaalse alg- ja säilitusannuse leidmiseks maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb annuseid individuaalselt tiitrida kasutades amlodipiini ja perindopriili vabasid kombinatsioone. Amlodipiini farmakokineetikat raske maksafunktsiooni kahjustuse korral ei ole uuritud. Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb amlodipiini annustamist alustada madalaima annusega ning annuse tiitrimine peab olema aeglane.

#### *Lapsed*

Dalnessa't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel, sest perindopriili ja amlodipiini efektiivsust ning taluvust (eraldi monoteeraapiana või kombinatsioonis) ei ole lastel ja noorukitel tõestatud.

### Manustamisviis

Suukaudne.

## 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes 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);
- Dalnessa samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1);
- samaaegne kasutamine sakubitriili/valsartaaniga. Ravi Dalnessaga ei tohi alustada varem kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt lõigud 4.4 ja 4.5);
- kehavälised ravimeetodid, mistõttu on tekkinud vere kokkupuude negatiivselt laetud pindadega (vt lõik 4.5);
- märkimisväärne bilateraalne neeruarterite stenoos või unilateraalne stenoos üheainsa neeru olemasolul (vt lõik 4.4).

#### *Amlodipiiniga seotud*

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

#### *Dalnessa'ga seotud*

Kõik ülaltoodud vastunäidustused, mis on seotud ühega toimeainetest, on kohaldatavad ka fikseeritud kombinatsioonpreparaadile Dalnessa.

- Ülitundlikkus ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

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

#### *Perindopriiliga seotud*

##### Erihoiatused

##### *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 Dalnessa'ga 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 oksendamise 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.

Perindopriili kasutamine kombinatsioonis sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu (vt lõik 4.3). Sakubitriili/valsartaani ei tohi võtta enne 36 tunni möödumist pärast perindopriili viimast annust. Kui ravi sakubitriili/valsartaaniga katkestatakse, ei tohi perindopriili võtta enne 36 tunni möödumist pärast sakubitriili/valsartaani viimast annust (vt lõigud 4.3 ja 4.5). AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine koos NEP-inhibiitoritega (nt ratsekadotriil), mTOR-i inhibiitoritega (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga võib samuti suurendada angioödeemi tekkeriski (nt hingamisteede või keele turse koos respiratoorse kahjustusega või ilma) (vt lõik 4.5). Ravi alustamisel NEP-inhibiitorite (nt ratsekadotriil), mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga patsiendil, kes juba võtab AKE inhibiitorit, tuleb olla ettevaatlik.

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 infektsiooninähist.

*Renovaskulaarne hüpertensioon:*

Patsientidel, kellel esineb bilateraalne neeruarterite stenoos või unilateraalne stenoos üheainsa neeru olemasolul, on AKE-inhibiitoritega ravi ajal suurenenud risk hüpotensiooni või neerupuudulikkuse tekkeks (vt lõik 4.3). Ravi diureetikumidega võib olla soodustavaks faktoriks. Neerufunktsiooni halvenemine võib ilmnedu vaid väikese muutusena plasma kreatiniini sisalduses, isegi patsientide puhul, kellel on unilateraalne neeruarteri stenoos.

*Primaarne aldosteronism:*

Patsientidel, kellel on primaarne hüperaldosteronism, ei teki üldiselt ravivastust antihüpertensiivsetele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiin süsteemi kaudu. Seetõttu ei ole selle ravimi kasutamine soovitatav.

*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 ülemääraast 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. Mõõduva hüpotensiooni ilmnemine ei ole vastunäidustatud edasisele manustamisele. Tavaliselt võib ravimit raskusteta manustada siis, kui vererõhk on pärast vedelikumahu suurendamist tõusnud.

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

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) 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.

*Aordi- ja mitraalklapi stenoos/hüpertroofiline kardiomiopaatia:*

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

*Neerukahjustus:*

Neerufunktsiooni kahjustuse korral (kreatiniini kliirens < 60 ml/min) soovitatakse individuaalset annuse tiitrimist eraldi toimeainetega (vt lõik 4.2).

Rutiinne kaaliumi- ja kreatiniini sisalduse 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 urea- ja seerumi kreatiniinisalduse 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 urea- ja seerumi kreatiniinisaldus, mis on tavaliselt vähene ja mööduv, eriti siis, kui perindopriili on manustatud koos diureetikumiga. See on enam tõenäoline juba varem esinenud neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

*Maksakahjustus:*

Harva on AKE inhibiitoreid seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilise ikterusega ning progresseerub fulminantse maks nekroosi 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 reniinisalduse 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.

*Seerumi kaaliumisisaldus:*

AKE inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, sest need inhibeerivad aldosterooni vabanemist.

Normaalse neerutalitlusega patsientidel ei ole see toime oluline. Hüperkaleemia riskifaktorid on neerupuudulikkus, langenud neerufunktsioon, vanus > 70 aastat, suhkurtõbi, sellega seonduvad nähud, eriti dehüdratsioon, äge südame dekompensatsioon, metaboolne atsidoos ja kaaliumi säästvate diureetikumide (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamteren 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, trimetoprim või kotrimoksaasool ehk trimetoprim/sulfametoksaasool ja eriti aldosterooni antagonistid või angiotensiini retseptorite blokaatorid). Kaaliumipreparaatide, kaaliumi säästvate diureetikumide või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kasutamine, eriti neerufunktsiooni häiretega patsientidel, võib viia seerumi kaaliumisisalduse olulise suurenemiseni. Hüperkaleemia võib põhjustada tõsiseid, mõnikord surmaga lõppevaid arütmiaid. AKE inhibiitoreid manustavatel patsientidel tuleb kaaliumi säästvaid diureetikume ja angiotensiini retseptori blokaatoreid kasutada ettevaatlikult ning jälgida seerumi kaaliumisisaldust ja neerutalitlust (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*

Amlodipiini ohutus ja efektiivsus hüpertensiivse kriisi puhul ei ole tõestatud.

#### Ettevaatusabinõud kasutamisel

#### *Maksakahjustusega patsiendid:*

Maksakahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ning AUC väärtused suurenenud; soovitusi annustamise kohta ei ole kindlaks määratud. Seetõttu tuleb ravi amlodipiiniga alustada kasutades annustamisvahemiku madalaimat annust, rakendada tuleb ettevaatust, nii ravi alustamisel kui ka annuse suurendamisel. Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel võib olla vajalik aeglane annuse tiitrimine ja hoolikas jälgimine.

#### *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).

#### *Eakad:*

Eakatel peab annuse suurendamine toimuma ettevaatusega (vt lõik 5.2).

#### *Dalnessa'ga seotud*

#### Ettevaatusabinõud kasutamisel

#### *Koostoimed*

Dalnessa't ei soovitata kasutada samaaegselt koos liitiumi, kaaliumi säästvate diureetikumide või kaaliumipreparaatidega ega ka dantroleeniga (vt lõik 4.5).

See ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, st on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### *Perindopriiliga seotud*

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).

*Hüperkaleemiat indutseerivad ravimid:*

Mõned ravimid või ravimirühmad võivad suurendada hüperkaleemia tekkeriski: aliskireen, kaaliumisoolad, kaaliumi säästvad diureetikumid, AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, MSPVA-d, hepariinid, immunosupressandid, nagu tsüklosporiin või takroliimus, trimetoprim ning fikseeritud kombinatsioon sulfametoksasooliga (ko-trimoksasool). Nende ravimite kombinatsioonid suurendavad hüperkaleemia riski.

*Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)*

*Aliskireen:*

Diabeetikutel või neerukahjustusega patsientidel suureneb hüperkaleemia, neerufunktsiooni halvenemise ning kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse tekkerisk.

*Kehavälised ravimeetodid:*

Kehavälised ravimeetodid, mis on põhjustanud vere kokkupuudet negatiivselt laetud pindadega, nt dialüüs või hemofiltratsioon teatud tüüpi high-flux membraanidega (nt polüakrülonitriilmembraanid) ja madala tihedusega lipoproteiin-aferees dekstraansulfaadiga, suurendavad riski anafülaktoidsete reaktsioonide tekkeks (vt lõik 4.3). Kui selline ravi on vajalik, tuleb kaaluda teist tüüpi dialüüsimembraanide või teise klassi kuuluvate antihüpertensiivsete ravimite kasutamist.

*Sakubitriil/valsartaan:*

Perindopriili samaaegne kasutamine sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud, kuna samaaegne neprilüsiini ja AKE inhibeerimine võib suurendada angioödeemi riski. Sakubitriili/valsartaani ei tohi võtta enne 36 tunni möödumist pärast perindopriili viimast annust. Ravi perindopriiliga ei tohi alustada enne 36 tunni möödumist pärast sakubitriili/valsartaani viimast annust (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

*Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4):*

*Aliskireen:*

Teistel patsientidel peale diabeetikute või neerukahjustusega patsientide suureneb hüperkaleemia, neerufunktsiooni halvenemise ning kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse tekkerisk.

*Samaaegne ravi AKE-inhibiitoritega ja angiotensiin-retseptori blokaatoritega:*

Kirjanduses on avaldatud, et diagnoositud aterosklerootilise haigusega, südamepuudulikkusega või lõpporgani kahjustusega diabeetikutel, kes saavad samaaegselt AKE-inhibiitoreid ja angiotensiinretseptori blokaatoreid, esineb ühe reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi ravimi võtmisega võrreldes sagedamini hüpotensiooni, süngoopi, hüperkaleemiat ja neerufunktsiooni halvenemist (sh äge neerupuudulikkus). Kahekordset blokaadi (nt kombineerides AKE-inhibiitorit angiotensiin II retseptori antagonistiga) tuleb piirata vaid üksikjuhtudele, jälgides seejuures pidevalt neerufunktsiooni, kaaliumitaset ja vererõhku.

*Estramustiin:*

Kõrvaltoimete suurenenud risk, nt angioneurootiline ödeem (angioödeem).

*Ko-trimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool):*

Samaaegselt ko-trimoksasooli (trimetoprim/sulfametoksasool) kasutavatel patsientidel võib suurened hüperkaleemia tekkimise risk (vt lõik 4.4).

*Kaaliumi säästvad diureetikumid, kaaliumilisandid või kaaliumit sisaldavad soolaasendajad:*

Kuigi seerumi kaaliumisisaldus jääb tavaliselt normi piiresse, võib mõnel perindopriiliga ravitud

patsiendil tekkida hüperkaleemia. Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamteren või amiloriid), kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada seerumi kaaliumisisalduse märkimisväärset suurenemist. Ettevaatlik tuleb olla ka perindopriili manustamisel koos teiste seerumi kaaliumisisaldust suurendavate ravimitega, nagu trimetoprim ja kotrimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool), sest trimetoprim toimib teadaolevalt kaaliumi säästva diureetikumina, nagu amiloriid. Järelikult ei ole perindopriili kombinatsioon eelmainitud ravimitega soovitatav. Kui kooskasutamine on näidustatud, tuleb neid ravimeid kasutada ettevaatlikult ja seerumi kaaliumisisaldust sageli jälgida.

*Tsüklosporiin:*

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

*Hepariin:*

AKE inhibiitorite samaaegsel kasutamisel hepariiniga võib tekkida hüperkaleemia. Soovitatav on jälgida 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 liitiumisisalduse jälgimine (vt lõik 4.4).

*Kombinatsioonid, mis nõuavad erilist hoolt:*

*Antidiabeetilised ravimid (insuliin, suukaudsed hüpopglükeemilised ravimid):*

Epidemioloogilised uuringud viitavad, et AKE-inhibiitorite ja antidiabeetiliste ravimite (insuliinid, suukaudsed hüpopglükeemilised ravimid) kooskasutamine võib põhjustada vere glükoositaset langetavate ravimite suurenenud toimet, põhjustades hüpopglükeemia riski. See võib tõenäoliselt ilmnedu kombineeritud ravi esimestel nädalatel ja neerukahjustusega patsientidel.

*Kaaliumi mitesäästvad diureetikumid:*

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

*Arteriaalse hüpertensiooni korral*, mil eelnev ravi diureetikumidega võib olla tekitanud soola/vedeliku puuduse, tuleb enne ravi alustamist AKE-inhibiitoriga kas diureetikumravi lõpetada ja seejärel võib alustada ravi kaaliumi mitesäästva diureetikumiga või tuleb ravi AKE-inhibiitoriga alustada madala annusega, suurendades seda järk-järgult.

*Diureetikumidega ravitava südame paispuudulikkuse korral*, tuleb ravi AKE-inhibiitoriga alustada väga madalate annustega, võimalusel pärast vastava kaaliumi mitesäästva diureetikumi annuse vähendamist.

Kõikidel juhtudel peab AKE-inhibiitorravi esimeste nädalate jooksul jälgima neerufunktsiooni (kreatiniini tasemed).

*Kaaliumi säästvad diureetikumid (eplerenoon, spironolaktoon):*

Eplerenooni või spironolaktooni kasutamine annustes 12,5 mg kuni 50 mg ööpäevas ja koos madala annuse AKE-inhibiitoritega:

II...IV klassi (NYHA) <40% väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkusega patsientidel, kes on eelnevalt saanud AKE-inhibiitoreid ja lingudiureetikume, esineb potentsiaalselt eluohtliku hüperkaleemia risk, eriti juhul, kui ei järgita antud kombinatsiooni kohta käivaid annustamissoovitusi.



Enne selle kombinatsiooniga alustamist tuleb veenduda hüperkaleemia ja neerukahjustuse puudumises.

Ravi esimesel kuul on soovitatav kaleemia ja kreatinineemia pidev jälgimine üks kord nädalas ning seejärel üks kord kuus.

*Ratsekadotriil:*

AKE inhibiitorid (sh perindopriil) põhjustavad teadaolevalt angioödeemi. Risk võib suureneda ratsekadotriili (ravim, mida kasutatakse ägeda kõhulahtisuse raviks) samaaegsel kasutamisel.

*mTOR inhibiitorid (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus):*

Angioödeemi risk võib olla suurem patsientidel, kes kasutavad samaaegselt mTOR inhibiitoreid (vt lõik 4.4).

*Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), sealhulgas atsetüülsalitsüülhape  $\geq 3$  g ööpäevas:*

AKE inhibiitorite manustamisel koos mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastase annustamisskeemiga, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võib tekkida antihüpertensiivse toime vähenemine. AKE inhibiitorite kasutamine koos mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega võib põhjustada neerufunktsiooni languse suurenenud riski, sh võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja kaaliumisisalduse tõusu seerumis, eriti olemasoleva neerufunktsiooni langusega patsientidel. Seda kombinatsiooni tuleb manustada ettevaatusega, eriti eakatel. Patsientidele tuleb manustada küllaldaselt vedelikku ja jälgida neerufunktsiooni pärast kombinatsioonravi alustamist ning perioodiliselt ravi ajal.

*Kombinatsioonid, mis nõuavad mõningast ettevaatlikkust:*

*Gliptiinid (linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin):*

Samaaegselt AKE-inhibiitoreid saavatel patsientidel vähendab gliptiin dipeptidüülpeptidaas IV (DPP-IV) aktiivsust, mistõttu suureneb angioödeemi risk.

*Sümpatomimeetikumid:*

Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE inhibiitorite antihüpertensiivset toimet.

*Kuld:*

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

*Amlodipiiniga seotud*

*Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav:*

*Dantroleen (infusioon):*

Seoses verapamiili ja dantroleeni intravenoosse manustamisel tekkinud hüperkaleemiaga, täheldati loomadel letaalse lõppega ventrikulaarse fibrillatsiooni teket ja kardiovaskulaarset kollapsi. Hüperkaleemia tekkeriski tõttu, soovitatakse vältida kaltsiumikanali blokaatorite, sealhulgas amlodipiini manustamist patsientidele, kellel on soodumus maliigse hüpertermia tekkeks või kellele teostatakse maliigse hüpertermia ravi.

*Kombinatsioonid, mis nõuavad erilist hoolt:*

*CYP3A4 inhibiitorid:*

Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukalt tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (proteasasi inhibiitorid, asooli tüüpi seenevastased ained, makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või dilitiaseem) võib olulisel määral suurendada amlodipiini kontsentratsiooni. Nende farmakokineetiliste muutujate kliiniline tõlgendamine võib olla rohkem

väljendunud eakate puhul. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine või annuse kohandamine.

#### *CYP3A4 indutseerijad*

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

#### *Kombinatsioonid, mille kasutamine nõuab mõningast ettevaatlikkust:*

Amlodipiini vererõhku alandav toime suureneb koos teiste antihüpertensiivsete omadustega ravimitega kooskasutamisel.

#### *Takroliimus:*

Manustamisel koos amlodipiiniga on risk takroliimuse sisalduse suurenemiseks veres, kuid selle koostoime farmakokineetiline mehhanism ei ole täielikult selge. Takroliimuse toksilisuse vältimiseks tuleb amlodipiini manustamisel takroliimusega ravitavatele patsientidele nende takroliimuse plasmakontsentratsiooni hoolikalt jälgida ja vajadusel takroliimuse annust kohandada.

#### *Klaritromütsiin:*

Klaritromütsiin on CYP3A4 inhibiitor. Klaritromütsiini koos amlodipiiniga saavatel patsientidel on suurenenud risk hüpotensiooni tekkeks. Amlodipiini koosmanustamisel klaritromütsiiniga on soovitatav patsientide hoolikas jälgimine.

#### *Imetajate rapamütsiini märklaua (mTOR) inhibiitorid:*

mTOR inhibiitorid, nagu siroliimus, temsiroliimus ja everoliimus on CYP3A substraadid. Amlodipiin on nõrk CYP3A inhibiitor. Samaaegsel kasutamisel mTOR inhibiitoritega võib amlodipiin suurendada mTOR inhibiitorite kontsentratsiooni.

#### *Tsüklosporiin:*

Tsüklosporiini ja amlodipiini koostoimete uuringuid ei ole tervetel vabatahtlikel ega teistel populatsioonidel tehtud, välja arvatud neerusiirdamispatsientidel, kellel täheldati tsüklosporiini varieeruvat minimaalse kontsentratsiooni suurenemist (keskmiselt 0...40%). Kaaluda tuleb tsüklosporiini sisalduse jälgimist neerusiirdamispatsientidel, kes saavad amlodipiini ja vajaduse korral tuleb tsüklosporiini annust vähendada.

#### *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.

#### *Muud kombinatsioonid:*

- Kliinilistes koostoime uuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastatiini, digoksiini ega varfariini farmakokineetikat.

Amlodipiini manustamine koos greipfruudi või greipfruudi mahlaga ei ole soovitatav, kuna ravimi biosaadavus võib mõnedel patsientidel suurened, mille tulemusel suureneb ka vererõhku alandav toime.

#### *Dalnessa'ga seotud*

#### *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, alfososiin, 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 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Arvestades selles ravimis sisalduvate toimeainete toimet rasedusele ja imetamisele:

Dalnessa't ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril. Dalnessa kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril.

Dalnessa kasutamine ei ole soovitatav rinnaga toitmise ajal. Arvestades ravi vajadust emale, tuleb kas imetamine lõpetada või katkestada Dalnessa kasutamine.

##### 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 ilmned 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.

###### *Dalnessa'ga seotud*

Dalnessa't 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 Dalnessa't 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.

## Imetamine

### *Perindopriiliga seotud*

Kuna puuduvad andmed perindopriili kasutamise kohta imetamise ajal, ei soovitata Dalnessa't kasutada ja imetamise ajal on eelistatud alternatiivsed ravimid, mille imetamiseaegne ohutusprofiil on paremini tõestatud, eriti kui imetatakse vastsündinut või enneaegset imikut.

### *Amlodipiiniga seotud*

Amlodipiin eritub rinnapiima. Hinnanguliselt jääb imiku saadav annus ema annusega võrreldes kvartiilide vahemikku 3...7%, maksimaalselt 15%. Amlodipiini toime imikutele ei ole teada. 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 Dalnessa't kasutada.

## Fertiilsus

### *Perindopriiliga seotud*

Puudub toime paljunemisvõimele või fertiilsusele.

### *Amlodipiiniga seotud*

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on teatatud pöörduvatest biokeemilistest muutustest spermatoosidide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati toimet isaslooma viljakusele (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Perindopriili ja amlodipiini eraldi kasutamise ajal on kõige sagedamini teatatud järgmistest kõrvaltoimetest: turse, unisus, peeringlus, peavalu (eriti ravi alguses), maitsetundlikkuse häired, paresteesia, nägemiskahjustus (sealhulgas diploopia), tinnitus, peapööritus, südamepekslemine, nahaõhetus, hüpotensioon (ja hüpotensiooniga seotud toimed), düspnoe, köha, kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, düspepsia, muutused sooletegevuses, kõhulahtisus, kõhukinnisus, sügelus, lööve, eksanteem, liigeste turse (pahkluu turse), lihasspasmid, väsimus, asteenia.

### b. Kõrvaltoimete tabel:

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

- 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)

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus	
		Amlodipiin	Perindopriil
Infektsioonid ja infestatsioonid	Riniit	Aeg-ajalt	Väga harv
Vere ja lümfisüsteemi häired	Eosinofiilia	-	Aeg-ajalt*
	Leukopeenia/neutropeenia (vt lõik 4.4)	Väga harv	Väga harv
	Agranulotsütoos või pantsütopeenia (vt lõik 4.4)	-	Väga harv
	Trombotsütopeenia (vt lõik 4.4)	Väga harv	Väga harv
	Hemolüütiline aneemia patsientidel, kellel on kaasasündinud G-6PDH puudulikkus (vt lõik 4.4)	-	Väga harv
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Väga harv	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpoglükeemia (vt lõigud 4.4 ja 4.5)	-	Aeg-ajalt*
	Hüperkaleemia, mis on ravi lõpetamisel pöörduv (vt lõik 4.4)	-	Aeg-ajalt*
	Hüponatreemia	-	Aeg-ajalt*
	Hüperglükeemia	Väga harv	-
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Aeg-ajalt	-
	Meeleolumuutused (sh ärevus)	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Depressioon	Aeg-ajalt	-
	Unehäired	-	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Unisus (eriti ravi alguses)	Sage	-
	Pearinglus (eriti ravi alguses)	Sage	Sage
	Peavalu (eriti ravi alguses)	Sage	Sage
	Maitsetundlikkuse häired	Aeg-ajalt	Sage
	Treemor	Aeg-ajalt	-
	Vähenenud tundlikkus	Aeg-ajalt	-
	Paresteesia	Aeg-ajalt	Sage
	Sünkoop	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt*
	Segasuseisund	Harv	Väga harv
	Hüpertoonია	Väga harv	-
	Perifeerne neuropaatia	Väga harv	-
	Insult, kõrge riskiga patsientidel võib olla sekundaarne raskele hüpotensioonile (vt lõik 4.4)	-	Väga harv
	Ekstrapüramidaalne häire	Teadmata	-
Silma kahjustused	Nägemiskahjustus	Sage	Sage
	Diploopia	Sage	-
Kõrva ja labürindi kahjustused	Tinnitus	Aeg-ajalt	Sage
	Vertiigo	-	Sage
Südame häired	Südamepekslemine	Sage	Aeg-ajalt*
	Tahhükardia	-	Aeg-ajalt*
	Stenokardia (vt lõik 4.4)	-	Väga harv
	Müokardiinfarkt, kõrge riskiga patsientidel võib olla sekundaarne raskele hüpotensioonile (vt lõik 4.4)	Väga harv	Väga harv
	Arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade fibrillatsioon)	Aeg-ajalt	Väga harv
Vaskulaarsed häired	Nahaõhetus	Sage	-
	Hüpotensioon (ja sellega seotud toimed)	Aeg-ajalt	Sage
	Vaskuliit	Väga harv	Aeg-ajalt*
	Raynaud' fenomen	-	Teadmata
Respiratoorsed,	Düspnoe	Sage	Sage

rindkere ja mediastiinumi häired	Köha	Aeg-ajalt	Sage
	Bronhospasm	-	Aeg-ajalt
	Eosinofiilne kopsupõletik	-	Väga harv
Seedetrakti häired	Igemete hüperplaasia	Väga harv	-
	Kõhuvalu	Sage	Sage
	Iiveldus	Sage	Sage
	Oksendamine	Aeg-ajalt	Sage
	Düspepsia	Sage	Sage
	Muutunud soolemootorika	Sage	-
	Suukuivus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Kõhulahtisus	Sage	Sage
	Kõhukinnisus	Sage	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
	Maksaensüümide aktiivsuse tõus (tavaliselt koos kolestaasiga)	Väga harv	-
Naha ja nahaaluskoe häired	Quincke ödeem	Väga harv	-
	Näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, häälepaelte ja/või kõri angioödeem (vt lõik 4.4)	Väga harv	Aeg-ajalt
	Multiforme erüteem	Väga harv	Väga harv
	Alopeetsia	Aeg-ajalt	-
	Purpur	Aeg-ajalt	-
	Naha värvuse muutus	Aeg-ajalt	-
	Suurenenud higistamine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Sügelus	Aeg-ajalt	Sage
	Lööve, eksanteem	Aeg-ajalt	Sage
	Urtikaaria (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Valgustundlikkusreaktsioonid	Väga harv	Aeg-ajalt*
	Pemfigoid	-	Aeg-ajalt*
	Psoriaasi ägenemine	-	Harv
	Stevensi-Johnsoni sündroom	Väga harv	-
	Eksfoliatiivne dermatiit	Väga harv	-
Toksiline epidermaalne nekrolüüs	Teadmata	-	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Liigeste turse (pahkluu turse)	Sage	-
	Artralgia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt*
	Lihavalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt*
	Lihaskrambid	Sage	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	Erektsioonihäired	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Günekomastia	Aeg-ajalt	-
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Turse	Väga sage	-
	Perifeerne turse		Aeg-ajalt*
	Kurnatus	Sage	-
	Valu rinnus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt*
	Asteenia	Sage	Sage
	Valu	Aeg-ajalt	-

	Halb enesetunne	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt*
	Palavik	-	Aeg-ajalt*
	Kehakaalu tõus, kehakaalu langus	Aeg-ajalt	-
	Vere ureasisalduse tõus	-	Aeg-ajalt*
	Vere kreatiniinisalduse tõus	-	Aeg-ajalt*
	Vere bilirubiinisalduse tõus	-	Harv
Uuringud	Maksaensüümide aktiivsuse tõus	-	Harv
	Hemoglobiini ja hematokriti vähenemine	-	Väga harv
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Kukkumine	-	Aeg-ajalt*

\*Esinemissagedus arvutatud kliinilistest uuringutest saadud spontaansete kõrvaltoimeteatiste põhjal.

Teiste AKE-inhibiitorite kasutamisel on teatatud antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroomi (SIADH) tekkest. SIADH on AKE-inhibiitorite, sh perindopriilravi käigus väga harva tekkida võiv komplikatsioon.

#### 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Puudub informatsioon Dalnessa üleannustamise kohta inimestel.

#### *Amlodipiiniga seotud*

##### *Sümptomid*

Senistel andmetel võib suur üleannustamine põhjustada ülemäärast perifeerset vasodilatatsiooni ning reflektorset 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 osutada vasokonstriktorite kasutamine. Kaltsiumglükonaadi kasutamine intravenoosselt võib aidata kaasa kaltsiumikanali blokaadi likvideerimisele.

Mõnedel juhtudel võib kasulikuks osutada maoloputus. Aktiivsõe 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 kõha.

Üleannustamise raviks on soovitatav füsioloogilise soolalahuse intravenoosne infusioon. Kui hüpotensioon tekib, tuleb patsient asetada šokiasendisse. Võimalusel võib kaaluda angiotensiin II infusiooni ja/või katehoolamiinide 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 vasokonstriktorseks 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 kallikreini-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 – perindopriilaadi – 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 tagasilöögiefkti.

Perindopriil vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

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

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

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

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonekonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpertensiooni riski suurenemist monoterapiiaga 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 ACE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonehaigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonehaigusega 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.

#### 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 perindopriilertbutüülamiini (vastab 10 mg perindopriilarginiinile) (n=6110) või platseebo rühma (n=6108).

Uuringus osalenutel esinesid südamepärarteritõve tunnused ilma südamepuudulikkuse kliiniliste sümptomiteta. Kõikidest patsientidest oli 90%-l olnud eelnev müokardiinfarkt ja/või tehtud pärarterite 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, mitteleuohtlikust müokardiinfarktist ja/või edukalt ravitud südameseiskusest. Ravi annusega 8 mg perindopriilertbutüülamiini (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 hapnikuarvustust 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 segmenti 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 ACE inhibiitoreid, näitas, et amlodipiin ei suurendanud südamepuudulikkusest tingitud suremuse ega

suremuse ja haigestumuse kombineeritud riski.

Amlodipiini kasutamise pikaajases 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, digitaalsete 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

#### Imendumine

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

#### Biotransformatsioon

Perindopriil on eelravim. Kaksikümmend seitse protsenti manustatud perindopriilist jõuab vereringesse selle aktiivse metaboliidi perindopriilina. Lisaks aktiivsele perindopriilile tekib veel viis inaktiivset metaboliiti. Perindopriilide maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 3...4 tunni jooksul.

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

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

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

#### Jaotumine

Seondumata perindopriilide jaotusruumala on ligikaudu 0,2 l/kg. Perindopriil seondub plasmavalkudega, peamiselt angiotensiini konverteeriva ensüümiga (see on kontsentratsioonist sõltuv), 20% ulatuses.

#### Eritumine

Perindopriil eritub uriiniga ja mitteseotud fraktsiooni lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 17 tundi, mistõttu tasakaalukontsentratsioon saabub 4 päeva jooksul.

#### Maksakahjustus

Perindopriilide farmakokineetika on muutunud maksatsirroosiga haigetel: perindopriili maksakliirens on vähenenud poole võrra. Samas ei ole tekkiva perindopriilide moodustumine vähenenud ja annust ei ole vaja kohandada (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

#### Eakad, neerukahjustusega patsiendid ja teised eripopulatsioonid

Perindopriilide 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.

Perindopriilide kliirens dialüüsil on 70 ml/min.

### Amlodipiin

#### Imendumine

Amlodipiin imendub terapeutilistes annustes pärast suukaudset manustamist hästi ning maksimaalne

plasmakontsentratsioon saabub 6...12 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%.

#### Jaotumine

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.

#### Eritumine

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.

#### Eakad

Kasutamine eakatel: aeg amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks 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.

#### Neerukahjustus

Kasutamine neerukahjustusega patsientidel: vt lõik 4.2.

#### Maksakahjustus

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.

Reproduktsoonitoksilisuseuuringutes (rotid, hiired, küülikud ja ahvid) ei ilmnunud 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 pikaajsetes 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 (E470b)

Kolloidne ränidioksiid, veevaba

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **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**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

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/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.11.2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 07.11.2017

## **10. TEKSTI ÜLEVAATAMISE KUUPÄEV**

Märts 2019