

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Co-Dalnessa 2 mg/5 mg/0,625 mg tabletid
Co-Dalnessa 4 mg/5 mg/1,25 mg tabletid
Co-Dalnessa 4 mg/10 mg/1,25 mg tabletid
Co-Dalnessa 8 mg/5 mg/2,5 mg tabletid
Co-Dalnessa 8 mg/10 mg/2,5 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Co-Dalnessa 2 mg/5 mg/0,625 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 2 mg perindopriilertbutüülamiini, 5 mg amlodipiini (besilaadina) ja 0,625 mg indapamiidi.

Co-Dalnessa 4 mg/5 mg/1,25 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 4 mg perindopriilertbutüülamiini, 5 mg amlodipiini (besilaadina) ja 1,25 mg indapamiidi.

Co-Dalnessa 4 mg/10 mg/1,25 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 4 mg perindopriilertbutüülamiini, 10 mg amlodipiini (besilaadina) ja 1,25 mg indapamiidi.

Co-Dalnessa 8 mg/5 mg/2,5 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 8 mg perindopriilertbutüülamiini, 5 mg amlodipiini (besilaadina) ja 2,5 mg indapamiidi.

Co-Dalnessa 8 mg/10 mg/2,5 mg tabletid

Üks tablett sisaldab 8 mg perindopriilertbutüülamiini, 10 mg amlodipiini (besilaadina) ja 2,5 mg indapamiidi.

INN. *Perindoprilum, amlodipinum, indapamidum.*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Co-Dalnessa 2 mg/5 mg/0,625 mg tabletid: valged kuni peaaegu valged, ovaalsed, kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon, pikkus 9 mm. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

Co-Dalnessa 4 mg/5 mg/1,25 mg tabletid: valged kuni peaaegu valged, ümmargused, kergelt kaksikkumerad kaldservadega tabletid läbimõõduga 7 mm.

Co-Dalnessa 4 mg/10 mg/1,25 mg tabletid: valged kuni peaaegu valged, ovaalsed, kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon, pikkus 12 mm. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

Co-Dalnessa 8 mg/5 mg/2,5 mg tabletid: valged kuni peaaegu valged, ümmargused, kaksikkumerad kaldservadega tabletid läbimõõduga 9 mm.

Co-Dalnessa 8 mg/10 mg/2,5 mg tabletid: valged kuni peaaegu valged, ümmargused, kaksikkumerad tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon, pikkus 9 mm. Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi patsientidel, kellel perindopriil/indapamiidi ja amlodipiini samade annuste koosmanustamine on taganud piisava vererõhu languse.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Fikseeritud annuseid sisaldav kombinatsioonravim ei sobi ravi alustamiseks. Kui annust on vaja muuta, tuleb kombinatsiooni üksikkomponentide annuseid individuaalselt tiitrida.

Co-Dalnessa maksimaalne soovitatav annus on 8 mg/10 mg/2,5 mg ööpäevas.

Neerukahjustusega patsiendid ja eakad (vt lõigud 4.4 ja 5.2)

Eakatel ja neerupuudulikkusega patsientidel on perindopriilaadi eliminatsioon vähenenud. Seetõttu peab tavapärase meditsiiniline kontroll hõlmama sagedast kreatiniini- ja kaaliumisisalduse jälgimist. Raske neerukahjustusega patsientidele (kreatiniini kliirens (Clcr) alla 30 ml/min) on ravi Co-Dalnessa'ga vastunäidustatud.

Co-Dalnessa 8 mg/5 mg/2,5 mg tabletid

Co-Dalnessa 8 mg/10 mg/2,5 mg tabletid

8 mg/5 mg/2,5 mg ja 8 mg/10 mg/2,5 mg tugevused on vastunäidustatud raske ja keskmise raskusega neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens alla 60 ml/min).

Co-Dalnessa't võib manustada patsientidele, kellel kreatiniini kliirens on ≥ 60 ml/min. Nendel patsientidel on soovitatav üksikute toimeainete annuse individuaalne tiitrimine. Amlodipiini plasmakontsentratsiooni muutused ei ole korrelatsioonis neerukahjustuse raskusastmega. Amlodipiin ei ole dialüüsiv.

Maksakahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.4 ja 5.2)

Raske maksakahjustuse korral on ravi vastunäidustatud.

Mõõduka maksakahjustusega patsientidele annustamissoovitused puuduvad. Seetõttu tuleb Co-Dalnessa't manustada ettevaatusega.

Lapsed

Co-Dalnessa ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Üks tablett ööpäevas ühe annusena, mis manustatakse eelistatult hommikul enne sööki.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus perindopriili või teiste AKE inhibiitorite, indapamiidi või teiste sulfoonamiidide, amlodipiini või dihidropüridiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes
- Anamneesis angioödeem, mis on seotud eelneva AKE inhibiitorraviga (vt lõik 4.4)
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem
- Raske hüpotensioon
- Šokk (sh kardiogeenne šokk)
- Südame vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon (nt raske aordistenoos)
- Ägeda müokardiinfarkti järgne hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus
- Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min)

Co-Dalnessa 8 mg/5 mg/2,5 mg tabletid

Co-Dalnessa 8 mg/10 mg/2,5 mg tabletid

- 8 mg/5 mg/2,5 mg ja 8 mg/10 mg/2,5 mg tugevused on vastunäidustatud raske ja keskmise raskusega neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens alla 60 ml/min)
- Hepaatiline entsefalopaatia
- Raske maksakahjustus
- Hüpokaleemia
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6)
- Co-Dalnessa 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)
- Samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga. Ravi Co-Dalnessa'ga ei tohi alustada varem, kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5)
- Kehavälised ravimeetodid, milles veri puutub kokku negatiivselt laetud pindadega (vt lõik 4.5)
- Märkimisväärne bilateraalne neeruarteri stenoos või neeruarteri stenoos ainsa funktsioneeriva neeru korral (vt lõik 4.4).

Piisava ravikogemuse puudumise tõttu ei tohi Co-Dalnessa't kasutada:

- dialüüsipatsientidel,
- ravimata dekompenseeritud südamepuudulikkusega patsientidel.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neutropeenia/agranulotsütoos/trombotsütopeenia/aneemia

AKE inhibiitoreid saavatel patsientidel on kirjeldatud neutropeenia/agranulotsütoosi, trombotsütopeenia ja aneemia teket. Patsientidel, kellel on normaalne neerufunktsioon ja pole muid komplitseerivaid faktoreid, tekib neutropeenia harva. Kollageenhaigusi põdevate patsientide, immunosupressiivset ravi, allopurinooli või prokaiinamiidi saavate patsientide või nende kõigi tegurite kombinatsiooniga patsientide puhul (eriti kui lisandub olemasolev neerukahjustus) tuleb perindopriili kasutada äärmiselt ettevaatlikult. Mõnedel sellistel patsientidel on tekkinud tõsised infektsioonid, mis mõnel juhul ei allunud intensiivsele antibiootikumravile. Kui sellised patsiendid saavad perindopriili, on soovitatav perioodiliselt jälgida nende vere valgeliblede arvu ja juhendada neid teatama igast infektsioonile viitavast nähust (nt kurguvalu, palavik) (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Ülitundlikkus/angioödeem

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga, kaasa arvatud perindopriiliga ravitud patsientidel on harva täheldatud näo, jäsemete, huulte, keele, häälepilu piirkonna ja/või kõri angioödeemi (vt lõik 4.8). See võib ravi käigus ilmneda ükskõik millisel ajal. Sellistel puhkudel tuleks perindopriili kasutamine kohe lõpetada ja alustada jälgimist, mida tuleks jätkata kuni sümptomite täieliku taandumiseni. Kui turse haarab ainult nägu ja huuli, laheneb seisund tavaliselt ilma vastava ravita, kuigi sümptomite leevendamiseks võib kasutada antihistamiinikume.

Kõritursega seotud angioödeem võib lõppeda surmaga. Kui angioödeem haarab keele, häälepilu piirkonna või kõri (kohad, kus see saab põhjustada hingamisteede sulgust), tuleb viivitamatult rakendada esmaabi, näiteks süstida subkutaanselt adrenaliinilahust 1:1000 (0,3 ml kuni 0,5 ml) ja/või hoida vabana patsiendi hingamisteed.

AKE inhibiitorid põhjustavad angioödeemi sagedamini mustanahalistel patsientidel kui teistel. Patsientidel, kellel on varem esinenud angioödeemi, mis ei ole seotud AKE inhibiitori manustamisega, võib AKE inhibiitorit kasutades olla suurem oht angioödeemi tekkeks (vt lõik 4.3).

AKE inhibiitoriga ravitud patsientidel on harva teatatud intestinaalsest angioödeemist. Nendel patsientidel esines kõhuvalu (koos iivelduse ja oksendamisega või ilma); mõnel juhul ei esinenud eelnevalt näo angioödeemi ja C-1 esteraasi tase oli normaalne. Angioödeem diagnoositi kõhupiirkonna kompuutertomograafia, ultraheli või kirurgilise operatsiooni käigus ning sümptomid kadusid pärast AKE inhibiitori kasutamise lõpetamist. Intestinaalne angioödeem peab kuuluma kõhuvalu esinemise korral AKE inhibiitorit kasutava patsiendi diferentsiaaldiagnoosi.

AKE inhibiitorite kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud tekkeriski tõttu. Ravi sakubitriili/valsartaaniga ei tohi alustada varem, kui 36 tundi pärast

viimast perindopriili annust. Ravi perindopriiliga ei tohi alustada varem, kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine koos NEP inhibiitorite (nt ratsekadotriil), mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja gliptiinidega (nt linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin) võib põhjustada suurenenud riski angioödeemi tekkeks (nt hingamisteede või keele turse koos hingamishäirega või ilma) (vt lõik 4.5). Tuleb olla ettevaatlik ravi alustamisel ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja gliptiinidega (nt linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin) patsiendil, kes juba võtab AKE inhibiitorit.

Anafülaktoidsed reaktsioonid desensibiliseeriva ravi ajal

On üksikuid andmeid eluohtlike anafülaktoidsete reaktsioonide kohta patsientidel, kes saavad AKE inhibiitoriga ravi ajal desensibiliseerivat ravi kiletiivaliste (mesilased, herilased) mürgiga. Allergilistel, desensibiliseerivat ravi saavatel patsientidel peab AKE inhibiitoreid kasutama ettevaatlikult ning ravimi kasutamist tuleb vältida immunoteraapia ajal. Reaktsioone saab vältida AKE inhibiitorravi ajutise katkestamisega vähemalt 24 tundi enne desensibiliseerivat ravi.

Anafülaktoidsed reaktsioonid LDL-afereesi ajal

Harva on madala tihedusega lipoproteiin (LDL)-afereesi ajal dekstraansulfaadiga AKE inhibiitoritega ravitud patsientidel esinenud eluohtlikke anafülaktoidseid reaktsioone. Neid reaktsioone on ära hoitud peatades ajutiselt AKE inhibiitori manustamise enne igat afereesi.

Hemodialüüsi saavad patsiendid

Anafülaktoidsetest reaktsioonidest on teatatud patsientidel, kes on saanud dialüüsi *high-flux* membraane (nt AN 69®) kasutava dialüsaatoriga ning keda on samal ajal ravitud AKE inhibiitoriga. Selliste patsientide puhul peaks kaaluma teistsugust tüüpi dialüüsimembraanide või teise klassi kuuluva antihüpertensiivse ravimi kasutamist.

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.

Kaaliumi säästvad ravimid, kaaliumi sisaldavad toidulisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad

Perindopriili kombineerimine kaaliumi säästvate ravimite, kaaliumi sisaldavate toidulisandite või kaaliumi sisaldavate soolaasendajatega ei ole tavaliselt soovitatav (vt lõik 4.5).

Hepaatiline entsefalopaatia

Indapamiid: maksafunktsiooni häire kaasumisel, eeskätt elektrolüütide tasakaaluhäire korral, võivad tiasiiddiureetikumid ja tiasiididega sarnased diureetikumid põhjustada hepaatilist entsefalopaatiat, mis võib progresseeruda maksakoomani. Selle tekkimisel tuleb ravi diureetikumiga kohe lõpetada.

Valgustundlikkus

Seoses tiasiidide ja tiasiididega sarnaste diureetikumide kasutamisega on teatatud valgustundlikkusreaktsioonide tekkest (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkusreaktsioon ilmneb ravi ajal, on soovitatav ravi lõpetada. Kui diureetikumi manustamine on siiski vajalik, on soovitatav katta kehaosad päikese või kunstliku UVA-kiirguse eest.

Rasedus ja imetamine

Ravi AKE inhibiitoritega ei tohi alustada raseduse ajal. Juhul, kui AKE inhibiitoriga ravi jätkamine on tingimata vajalik, peaksid rasedust planeerivad patsiendid üle minema alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille raseduse ajal kasutamise ohutusprofiil on tõestatud. Kui rasedus on avastatud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega otsekohe lõpetada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Neerukahjustus

Raske neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) on ravi vastunäidustatud.

Co-Dalnessa 8 mg/5 mg/2,5 mg tabletid

Co-Dalnessa 8 mg/10 mg/2,5 mg tabletid

8 mg/5 mg/2,5 mg ja 8 mg/10 mg/2,5 mg tugevused on vastunäidustatud raske ja keskmise raskusega neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens alla 60 ml/min).

Teadaoleva neerukahjustuseta hüpertensiivsetel patsientidel, kellel analüüsid näitavad funktsionaalset neerupuudulikkust, tuleb ravi peatada ja võimalusel jätkata ravi väiksema annusega või ainult ühe komponendiga.

Nendel patsientidel tuleb stabiilse raviperioodi ajal sageli kontrollida kaaliumi- ja kreatiniinisaldust (kaks nädalat pärast ravi alustamist ja seejärel iga kahe kuu järel).

Neerupuudulikkus on peamiselt tekkinud raske südamehaigusega patsientidel või kaasuva neeruhaiguse, sealhulgas neeruarteri stenoosi korral.

Ravim ei ole soovitatav juhul, kui esineb bilateraalne neeruarteri stenoos või üks funktsioneeriv neer. Tiasiiddiureetikumid ja nendega sarnased diureetikumid toimivad täie efektiivsusega ainult juhul, kui neerufunktsioon on normaalne või vaid vähesel määral halvenenud (täiskasvanutel kreatiniinisaldus alla 25 mg/l, st 220 mikromooli/l). Eakatel patsientidel tuleb plasma kreatiniinisaldust kohandada vanuse, kehakaalu ja soo järgi vastavalt Cockrofti valemile:

$$Cl_{cr} = (140 - \text{vanus}) \times \text{kehakaal} / 0,814 \times \text{plasma kreatiniinisaldus}$$

kus: vanus on väljendatud aastates,
kehakaal kilogrammides,
plasma kreatiniinisaldus mikromooli/l.

See valem on sobiv eakate meeste puhul. Naistel tuleb saadud tulemus korrutada 0,85-ga.

Diureetikumiga ravi alustamisel põhjustab vee ja naatriumi kaost tingitud hüповoleemia glomerulaarfiltratsiooni vähenemist. See võib põhjustada vere urea- ja kreatiniinisalduse suurenemist. Selline mööduv funktsionaalne neerupuudulikkus ei oma tagajärgi normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kuid võib halvendada olemasolevat neerukahjustust.

Nendel patsientidel tuleb stabiilse raviperioodi ajal sageli kontrollida kaaliumi- ja kreatiniinisaldust (kaks nädalat pärast ravi alustamist ja seejärel iga kahe kuu järel).

Hüpotensioon ning vee ja elektrolüütide sisalduse vähenemine

Olemasoleva hüponatremia korral (eriti algselt madala vererõhu, neeruarteri stenoosi, südame paispuudulikkuse või tursete ja astsiidiga maksatsirroosi korral) esineb järsku tekkiva hüpotensiooni risk. Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi blokeerimine võib seetõttu põhjustada (eriti esimese annuse manustamisel ning paaril esimesel ravinädalal) vererõhu järsku langust ja/või plasma kreatiniinisalduse suurenemist, mis viitab funktsionaalsele neerupuudulikkusele. Selle algus võib harva olla äge ning tekkeage võib olla erinev.

Seetõttu tuleb regulaarselt kontrollida vee- ja elektrolüütide sisalduse vähenemise kliinilisi nähte, mis võivad tekkida näiteks samaaegse oksendamise või kõhulahtisuse korral. Sellistel patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida elektrolüütide sisaldust plasmas.

Väljendunud hüpotensiooni korral võib osutada vajalikuks isotoonilise naatriumkloriidilahuse manustamine veeniinfusiooni teel.

Mööduv hüpotensioon ei ole ravi jätkamise vastunäidustuseks. Pärast veremahu ja vererõhu taastamist võib ravi taasalustada väiksemate annuste või ainult ühe komponendiga.

Renin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

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

AKE-inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori antagonistid ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise

nefroopaatiaga patsientidel.

Renovaskulaarne hüpertensioon

Renovaskulaarse hüpertensiooni ravi on revaskulariseerimine. Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoreid võib kasutada revaskulariseerivat operatsiooni ootavatel renovaskulaarse hüpertensiooniga patsientidel või nendel, kellel operatsiooni ei ole võimalik teha.

Patsientidel, kellel esineb bilateraalne neeruarterite stenoos või neeruarteri stenoos üheainsa neeru olemasolul, on AKE-inhibiitoritega ravi ajal suurenenud risk hüpotensiooni ja 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.

Kui Co-Dalnessa kirjutatakse välja patsiendile, kellel on või kahtlustatakse neeruarteri stenoosi, tuleb ravi alustada haiglas väikese annusega, jälgides neerufunktsiooni ja kaaliumisisaldust, sest mõnedel patsientidel on tekkinud funktsionaalne neerupuudulikkus, mis oli ravi lõpetamise järgselt pöörduv.

Co-Dalnessa 8 mg/5 mg/2,5 mg tabletid

Co-Dalnessa 8 mg/10 mg/2,5 mg tabletid

Ravi 8 mg/5 mg/2,5 mg ja 8 mg/10 mg/2,5 mg tugevusega ei ole sobiv patsiendile, kellel on või kahtlustatakse neeruarteri stenoosi. Sellisel juhul tuleb ravi alustada haiglas väiksema annusega kui 8 mg/5 mg/2,5 mg või 8 mg/10 mg/2,5 mg.

Ateroskleroosiga patsiendid

Hüpotensiooni oht esineb kõikidel patsientidel, kuid eriline ettevaatus on vajalik südame isheemiatõve või aju verevarustuse häiretega patsientidel. Nimetatud juhtudel tuleb ravi alustada väiksemate annustega.

Südamepuudulikkus

Südamepuudulikkusega patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik.

Koronaarpuudulikkusega hüpertensiivsetel patsientidel ei tule ravi beetablokaatoritega lõpetada: AKE inhibiitorit tuleb lisada ravile beetablokaatoriga.

Pikaajalises platseebokontrolliga uuringus, kus osalesid raske südamepuudulikkusega (NYHA III ja IV klass) patsiendid, oli kopsuturse kirjeldatud esinemissagedus suurem amlodipiini ravirühmas platseeborühmaga võrreldes (vt lõik 5.1). Südame paispuudulikkusega patsientidel tuleb kaltsiumikanali blokaatoreid (sh amlodipiini) kasutada ettevaatlikult, sest need võivad suurendada edasiste kardiovaskulaarsete tüsistuste ja surma riski.

Aordi- või mitraalklapi stenoos / hüpertroofiline kardiomiopaatia

Vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsiooniga patsientidel tuleb AKE inhibiitoreid kasutada ettevaatlikult.

Diabeetikud

Insuliinsõltuva diabeediga patsientidel (kaaliumisisalduse spontaanse suurenemise oht) tuleb ravi alustada meditsiinilise järelevalve all ja väiksema algannusega.

Diabeetikutel, kes kasutavad suukaudseid diabeediravimeid või insuliini, tuleb AKE inhibiitori kasutamise ajal (eriti esimesel ravikuul) hoolikalt jälgida vere glükoositaset (vt lõik 4.5).

Köha

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kasutamisel on kirjeldatud kuiva köha. Köha on püsiv ning kaob ravi lõpetamise järgselt. Selle sümptomi esinemisel tuleb kaaluda iatrogeenset etioloogiat. Kui siiski eelistatakse jätkata ravi angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga, võib seda kaaluda.

Operatsioon/anesteesia

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid võivad anesteesia ajal põhjustada hüpotensiooni, eriti juhul, kui kasutatakse anesteetikum on hüpotensiivse toimega.

Seetõttu on soovitatav võimalusel katkestada ravi pika toimeajaga angiotensiini konverteeriva ensüümi

inhibiitoriga (nagu seda on perindopriil) üks päev enne operatsiooni.

Maksakahjustus

Harvadel juhtudel on AKE inhibiitorite kasutamisel täheldatud sündroomi, mis algab kolestaatilise ikterusega ja viib fulminantse maksanekroosi tekkeni ning lõpeb (mõnikord) isegi surmaga. Selle sündroomi mehhanism on ebaselge. Patsientidel, kellel tekib ikterus või maksaensüümide aktiivsuse märkimisväärne suurenemine, tuleb ravi AKE inhibiitoriga lõpetada ja jääda arstliku järelevalve alla (vt lõik 4.8)

Maksafunktsiooni häirete korral võivad tiasiiddiureetikumid ja nendega sarnased diureetikumid põhjustada hepaatilist entsefalopaatiat. Selle tekkimisel tuleb diureetikumi manustamine otsekohe lõpetada.

Maksafunktsiooni häiretega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikem ja AUC väärtused suuremad; soovitatavat annusevahemikku ei ole kindlaks tehtud. Amlodipiini kasutamist tuleb seetõttu alustada väikseima soovitatud annusega ning ettevaatlik peab olema nii ravi alustamisel kui annuse suurendamisel. Raske maksakahjustusega patsientidel võib olla vajalik aeglane annuse suurendamine ja hoolikas jälgimine.

Vee- ja elektroliitide tasakaal

Naatriumisisaldus

Naatriumisisaldust tuleb kontrollida enne ravi alustamist ning regulaarselt ravi ajal. Ravi mis tahes diureetikumidega võib põhjustada hüponatreemiat, mõnikord väga tõsiste tagajärgedega.

Naatriumisisalduse vähenemine võib algselt olla asümptomaatiline, mistõttu on vajalik regulaarne kontroll. Naatriumisisaldust tuleb sagedamini määrata eakatel ja maksatsirroosiga patsientidel (vt lõigud 4.8 ja 4.9).

Hüponatreemia esinemine koos hüповoleemiaga võib põhjustada dehüdratsiooni ja ortostaatilist hüpotensiooni. Samaaegne kloriidioonide kadu võib viia sekundaarse kompensatoorse metaboolse alkaloosi tekkeni: selle toime esinemissagedus ja raskusaste on kerge.

Hüperkaleemia

Mõnedel AKE inhibiitorite, sh perindopriiliga ravitud patsientidel on täheldatud seerumi kaaliumisisalduse suurenemist. AKE inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, sest need inhibeerivad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerutalitlusega patsientidel ei ole see toime tavaliselt oluline. Hüperkaleemia riskitegurid on neerupuudulikkus, neerufunktsiooni halvenemine, vanus (üle 70-aastased), diabeet, hüpoaldosteronism, kaasuvad seisundid, eriti dehüdratsioon, äge kardialne dekompensatsioon, metaboolne atsidoos ning samaaegne kaaliumi säästvate diureetikumide (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamteren või amiloriid), kaaliumipreparaatide või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate kasutamine; samuti on hüperkaleemia tekkerisk suurem patsientidel, kes kasutavad teisi seerumi kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid (nt hepariin, trimetoprim või kotrimoksasool, tuntud ka kui trimetoprim/sulfametoksasool ja eriti aldosterooni antagonistid või angiotensiini retseptorite blokaatorid, atsetüülsalitsüülhape ≥ 3 g/ööpäevas, COX2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d, immunosupressandid, nagu tsüklosporiin või takroliimus).

Kaaliumipreparaatide, kaaliumi säästvate diureetikumide või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate kasutamine, eriti halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel, võib viia seerumi kaaliumisisalduse märkimisväärse tõusuni. Hüperkaleemia võib põhjustada raskeid, mõnikord surmaga lõppevaid südame rütmihäireid. Kui ülalmainitud ravimite samaaegset kasutamist peetakse vajalikuks, peab neid kasutama ettevaatlikult ja soovitatav on sageli kontrollida seerumi kaaliumisisaldust. AKE inhibiitorid kasutataval patsientidel tuleb kaaliumi säästvaid diureetikume ja angiotensiini retseptori blokaatoreid kasutada ettevaatlikult ning jälgida seerumi kaaliumisisaldust ja neerutalitlust (vt lõik 4.5).

Hüpokaleemia

Kaaliumisisalduse vähenemine ja hüpokaleemia on tiasiiddiureetikumide ja nendega sarnaste diureetikumide kasutamise suurimaks ohuks. Hüpokaleemia võib põhjustada lihashäireid. Teatatud on rbdomüolüüsi juhtudest, peamiselt raske hüpokaleemia kontekstis. Kaaliumisisalduse vähenemist alla 3,4 mmol/l tuleb vältida riskigrupi patsientidel: eakad ja/või alatoitumusega patsiendid (olenemata sellest, kas nad võtavad mitut ravimit või mitte), tursete ja astsiidiga kulgeva maksatsirroosiga

patsiendid, koronaartõve ja südamepuudulikkusega patsiendid. Sellistel juhtudel suurendab hüpokaleemia südameglükosiidide kardiotoxisilisust ja südame rütmihäirete ohtu. Riskigruppi kuuluvad ka kaasasündinud või iatrogeense QT-intervalli pikenedamisega patsiendid. Hüpokaleemia soodustab bradükardia korral raskeid rütmihäireid (eriti *torsade de pointes*), mis võivad lõppeda surmaga.

Kõigil juhtudel on vajalik sagedasem kaaliumisisalduse määramine. Esimest korda tuleb plasma kaaliumisisaldust määrata esimesel ravinädalal.

Kaaliumisisalduse vähenemise korral on vajalik korrigeeriv ravi. Kui hüpokaleemia on seotud madala plasma magneesiumisisaldusega, siis ei pruugi ravi toimida enne, kui ka plasma magneesiumisisaldus on korrigeeritud.

Plasma magneesiumisisaldus

On täheldatud, et tiasiidid ja sarnased diureetikumid, sealhulgas indapamiid, suurendavad magneesiumi eritumist uriiniga, mille tulemusena võib tekkida hüpomagneseemia (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Kaltsiumisisaldus

Tiasiiddiureetikumid ja nendega sarnased diureetikumid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ning põhjustada kergelt ja mööduvat kaltsiumisisalduse suurenemist plasmas. Kaltsiumisisalduse märkimisväärne suurenemine võib olla seotud diagnoosimata hüperparatüroidismiga. Sellistel juhtudel tuleb enne kõrvalkilpnäärme funktsiooni uuringut ravi katkestada.

Kusihape

Hüperurikeemiaga patsientidel võivad tekkida podagrahood.

Liitium

Liitiumi samaaegne kasutamine ei ole tavaliselt soovitatav (vt lõik 4.5).

Sportlased

Sportlasi tuleb hoiatada, et ravim sisaldab toimeainet (indapamiid), mis võib dopingukontrollis anda positiivse tulemuse.

Silma soonkesta efusioon, äge müoopia ja sekundaarne suletudnurga glaukoom

Sulfoonamiidid või sulfoonamiidi derivaadid võivad põhjustada idiosünkraatilist reaktsiooni, mille tulemuseks on silma soonkesta efusioon koos nägemisvälja defektiga, mööduv müoopia ja äge suletudnurga glaukoom. Sümptomiteks on ägeda algusega nägemisteravuse vähenemine või silmavalu ning need tekivad tavaliselt tundide kuni nädalate jooksul pärast ravi alustamist. Ravimata äge suletudnurga glaukoom võib põhjustada nägemise püsiva kaotuse. Esmaseks meetmeks on ravimi kasutamise lõpetamine võimalikult kiiresti. Kohene arstiabi või kirurgiline ravi võib vajalikuks osutuda, kui silmasisene rõhk püsib. Ägeda suletudnurga glaukoomi riskifaktoriks võib olla varasem sulfoonamiidide või penitsilliini allergia.

Etnilised erinevused

Nagu ka teiste angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite puhul, võib perindopriili vererõhku langetav toime olla mustanahalistel patsientidel väiksem kui teistel. Võimalikuks põhjuseks on madala reniinitaseme suurem levimus mustanahaliste hüpertensiooniga patsientide seas.

Eakad

Enne ravi alustamist tuleb kontrollida neerufunktsiooni ja kaaliumisisaldust.

Järsku tekkiva hüpotensiooni vältimiseks peab algannusele järgnevaid annuseid kohandama vastavalt vererõhu vastusele, eriti vee- ja elektrolüütide sisalduse vähenemise korral. Annuse suurendamisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Co-Dalnessa efektiivsus ja taluvus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud.

Natrium

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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).

Angioödeemi riski suurendavad ravimid

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine sakubitriil/valsartaaniga on vastunäidustatud, sest see suurendab angioödeemi riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Ravi sakubitriil/valsartaaniga ei tohi alustada varem, kui 36 tundi pärast viimase perindopriili annuse võtmist. Ravi perindopriiliga ei tohi alustada varem, kui 36 tundi pärast viimase sakubitriil/valsartaani annuse võtmist (vt lõigud 4.3 ja 4.4). AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine ratsekadotriili, mTOR-i inhibiitorite (nt sirolimus, everoliimus, temsirolimus) ja gliptiinidega (nt linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin) võib viia angioödeemi riski suurenemiseni (vt lõik 4.4).

Hüperkaleemiat indutseerivad ravimid

Kuigi seerumi kaaliumisisaldus püsib tavaliselt normi piires, võib mõnedel Co-Dalnessa'ga ravi saavatel patsientidel tekkida hüperkaleemia. Mõned ravimid või ravimite rühmad võivad suurendada hüperkaleemia teket: aliskireen, kaaliumisoolad, kaaliumi säästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamtereen või amiloriid), AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, MSPVA-d, hepariinid, immunosupresseerivad ained, nagu tsüklosporiin või takroliimus, trimetoprim ja kotrimoksaasool (trimetoprim/sulfametoksaasool), sest teadaolevalt toimib trimetoprim sarnaselt kaaliumi säästvate diureetikumidega, nagu amiloriid. Nende ravimite kombineerimine suurendab hüperkaleemia riski. Seetõttu ei ole soovitatav kasutada Co-Dalnessa't kombinatsioonis eespool loetletud ravimitega. Kui samaaegne kasutamine on näidustatud, tuleb neid kasutada ettevaatusega ja koos seerumi kaaliumisisalduse sageda jälgimisega.

Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

Aliskireen

Diabeetikutel või neerukahjustusega patsientidel suureneb hüperkaleemia, neerufunktsiooni halvenemise ja kardiovaskulaarse haigestumise ning suremuse risk.

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 raskete anafülaktoidsete reaktsioonide tekkeks (vt lõik 4.3). Kui selline ravi on vajalik, tuleb kaaluda teist tüüpi dialüüsimembraanide või teise klassi kuuluvate antihüpertensiivsete ravimite kasutamist.

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Aliskireen

Teistel patsientidel peale diabeetikute või neerukahjustusega patsientide suureneb hüperkaleemia, neerufunktsiooni halvenemise ja kardiovaskulaarse haigestumise ning suremuse risk (vt lõik 4.4).

Samaaegne ravi AKE-inhibiitorite ja angiotensiini retseptorite blokaatoritega

Kirjanduse andmetel on aterosklerootilise haigusega, südamepuudulikkusega või lõpporgani kahjustusega diabeediga patsientidel samaaegset AKE-inhibiitorite ja angiotensiini retseptorite blokaatorite kasutamist seostatud hüpotensiooni, süngoobi, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni halvenemise (sealhulgas äge neerupuudulikkus) esinemissageduse suurenemisega võrreldes reniin-

angiotensiin-aldosterooni süsteemi monoterapia kasutamisega. Kahekordne blokaad (nt kombineerides AKE-inhibiitorit angiotensiin II retseptori blokaatoriga) tuleb piirata individuaalselt määratletud juhtudele, jälgides hoolikalt neerufunktsiooni, kaaliumitaset ja vererõhku (vt lõik 4.4).

Estramustiin

Kõrvaltoimete, nagu angioneurootiline turse (angioödeem), suurenenud risk.

Liitium

Liitiumi ja AKE inhibiitorite koosmanustamisel on täheldatud liitiumi kontsentratsiooni ja toksilisuse pöörduvat suurenemist. Perindopriili ja indapamiidi kombinatsiooni manustamist koos liitiumiga ei soovitata. Kui see kombinatsioon on vajalik, tuleb hoolikalt jälgida seerumi liitiumisisaldust (vt lõik 4.4).

Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt triamtereen, amiloriid...), kaaliumisoolad

Hüperkaleemia (potentsiaalselt fataalne), eeskätt koos neerukahjustusega (aditiivsed hüperkaleemilised toimed). Perindopriili kasutamine koos ülalnimetatud ravimitega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Kui samaaegne kasutamine on ikkagi näidustatud, tuleb neid kasutada ettevaatlikult ning kontrollides sageli seerumi kaaliumisisaldust. Spironolaktooni kasutamise kohta südamepuudulikkuse korral vt lõik „Samaaegsel kasutamisel peab olema eriti ettevaatlik“.

Samaaegsel kasutamisel peab olema eriti ettevaatlik

Baklofeen

Antihüpertensiivne toime tugevneb. Vajadusel tuleb jälgida vererõhku ja neerufunktsiooni või kohandada antihüpertensiivse ravimi annust.

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

AKE inhibiitorite manustamisel samaaegselt mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (nt atsetüülsalitsüülhape põletikuvastase toimega annuste korral, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võib väheneda antihüpertensiivne toime. AKE inhibiitorite ja MSPVA-de samaaegsel kasutamisel võib suurendada risk neerufunktsiooni halvenemise (sh võimaliku ägeda neerupuudulikkuse) ja seerumi kaaliumisisalduse languse tekkeks, eriti eelneva neerufunktsiooni langusega patsientidel. Seda kombinatsiooni tuleb kasutada ettevaatlikult, eriti eakatel. Patsiendid peavad olema piisavalt hüdreeritud, samuti tuleb kaaluda neerufunktsiooni jälgimist pärast kombinatsioonravi alustamist ning regulaarselt ravi ajal.

Antidiabeetilised ravimid (insuliin, suukaudsed hüpopglükeemilised ained)

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et AKE inhibiitorite ja antidiabeetiliste ravimite (insuliinid, suukaudsed hüpopglükeemilised ravimid) koos kasutamine võib suurendada vere glükoosisisaldust langetavat toimet põhjustades hüpopglükeemia riski. Selline fenomen ilmnes eriti kombineeritud ravi esimeste nädalate jooksul ning eelneva neerukahjustusega patsientidel.

Kaaliumi mittesäästvad diureetikumid

Diureetikume kasutavatel patsientidel, eriti nendel, kellel on vedeliku- ja/või soolavaegus, võib tekkida ülemäärane vererõhu langus pärast ravi alustamist AKE inhibiitoriga. Hüpotensiivset toimet saab vähendada, lõpetades diureetikumravi ning suurendades vedeliku või soola tarbimist enne perindopriili ravi alustamist väikeste ja suurenevate annustega.

Arteriaalse hüpertensiooni korral, kui eelnev diureetiline ravi võib olla põhjustanud vedeliku/soolavaegust, tuleb enne AKE-inhibiitorravi alustamist diureetikumi kasutamine lõpetada (hiljem võib taas alustada kaaliumi mittesäästva diureetikumi kasutamist), või tuleb ravi AKE-inhibiitoriga alustada väikeses annuses ja suurendada järk-järgult.

Diureetikumidega ravitava südame paispuudulikkuse korral tuleb ravi AKE-inhibiitoriga alustada väga väikeses annuses, võimalusel pärast vastava kaaliumi mittesäästva diureetikumi annuse vähendamist.

Kõigil juhtudel peab AKE-inhibiitorravi esimestel nädalatel jälgima neerufunktsiooni (kreatiniinisaldus).

Kaaliumi säästvad diureetikumid (eplerenoon, spironolaktoon)

Eplerenoon või spironolaktoon annusevahemikus 12,5 mg kuni 50 mg ööpäevas ja AKE-inhibiitorid väikeses annuses:

II kuni IV klassi südamepuudulikkuse (NYHA) ravis (väljutusfraktsioon < 40%) ning eelneva AKE-inhibiitori ja lingudiureetikumide kasutamise korral esineb potentsiaalselt eluohtliku hüperkaleemia risk, eriti kui ei jälgita antud kombinatsiooni kohta käivaid annustamissoovitusi.

Enne selle kombinatsiooniga alustamist tuleb veenduda hüperkaleemia ja neerukahjustuse puudumises.

Ravi esimesel kuul on soovitatav kaleemia ja kreatinineemia hoolikas jälgimine alguses üks kord nädalas ning edaspidi üks kord kuus.

Ravimid, mis põhjustavad torsade de pointes't

Hüpokaleemia ohu tõttu tuleb indapamiidi ettevaatlikult manustada koos ravimitega, mis võivad põhjustada *torsade de pointes't*, nt IA klassi antiarütmilised ravimid (kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid); III klassi antiarütmilised ravimid (amiodaroon, dofetiliid, ibutiliid, bretüülium, sotalool); mõned neuroleptikumid (kloorpromasiin, tsüamemasiin, levomepromasiin, tioridasiin, trifluoperasiin), bensamiidid (amisulprüid, sulpiriid, sultopriid, tiapriid), butürofenoonid (droperidool, haloperidool), teised neuroleptikumid (pimosiid) ja muud ravimid, nagu bepridiil, tsisapriid, difemaniil, intravenoosne erütromütsiin, halofantriin, misolastiin, moksifloksatsiin, pentamidiin, sparfloksatsiin, intravenoosne vinkamiin, metadoon, astemisool, terfenadiin. Vajadusel tuleks ennetada ja korrigeerida madalat kaaliumisisaldust, samuti jälgida QT-intervalli.

Kaaliumisisaldust vähendavad ravimid (intravenoosne amfoteritsiin B, süsteemselt manustatavad glüko- ja mineralokortikoidid, tetrakosaktiid, stimuleeriva toimega lahtistid)

Suurenenud risk madala kaaliumisisalduse tekkeks (aditiivne toime). Kaaliumisisalduse jälgimine ja vajadusel korrigeerimine. Eriti tähelepanelik peab olema südameglükosiidide kasutamisel. Kasutada tuleks mittestimuleeriva toimega lahtisteid.

Digitaalse preparaadid

Hüpokaleemia ja/või hüpomagneseemia soodustab digitaalse toksilisi toimeid. Soovitatav on jälgida plasma kaaliumi- ja magneesiumisisaldust ning EKG-d ning vajadusel kohandada ravi.

Allopurinool: samaaegne ravi indapamiidiga võib suurendada allopurinooli suhtes tekkivate ülitundlikkusreaktsioonide esinemissagedust.

Samaaegsel kasutamisel on vajalik mõningane ettevaatus

Kaaliumi säästvad diureetikumid (amiloriid, spironolaktoon, triamtereen): kuigi mõned patsiendid saavad mõistlikest kombinatsioonidest kasu, võib siiski tekkida hüpokaleemia või hüperkaleemia (eeskätt neerupuudulikkuse või diabeediga patsientidel). Tuleb jälgida plasma kaaliumisisaldust ja EKG-d ning vajadusel ravi üle vaadata.

Metformiin

Diureetikumidest ja eriti lingudiureetikumidest tingitud funktsionaalse neerupuudulikkuse korral võib metformiin põhjustada laktatsidoosi. Kui plasma kreatiniinisaldus on meestel üle 15 mg/l (135 mikromooli/l) ja naistel üle 12 mg/l (110 mikromooli/l), ei tohi metformiini kasutada.

Joodi sisaldavad kontrastained

Diureetikumide põhjustatud dehüdratsiooni korral on suurem oht ägeda neerupuudulikkuse tekkeks, eriti kui kasutatakse suurtes annustes joodi sisaldavaid kontrastaineid. Enne joodi sisaldava kontrastaine manustamist tuleb patsient rehydreeerida.

Kaltsium(soolad)

Kaltsiumi vähenenud eritumise tõttu uriiniga võib kaltsiumisisaldus suurened.

Tsüklosporiin

Kreatiniinisalduse suurenemise risk (ilma et muutuks ringleva tsüklosporiini sisaldus) indapamiidi tõttu esineb ka siis, kui organismis ei ole soola- ja veepuudust.

Koostoimeuuringuid tsüklosporiini ja amlodipiiniga ei ole tervetel vabatahtlikel või muudel populatsioonidel läbi viidud, välja arvatud siirdatud neeruga patsientidel, kelle puhul täheldati tsüklosporiini kontsentratsiooni suurenemist (keskmine 0%...40%). Siirdatud neeruga amlodipiini saaval patsiendil tuleb kaaluda tsüklosporiini taseme jälgimist ning vajadusel vähendada tsüklosporiini annust.

CYP3A4 inhibiitorid

Amlodipiini samaaegsel manustamisel koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteasasi inhibiitorid, asooli tüüpi seenevastased ravimid, makroliidid erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võivad põhjustada amlodipiini ekspositsiooni märkimisväärset suurenemist, mistõttu suureneb risk hüpotensiooni tekkeks. Nende farmakokineetiliste muutuste kliinilised ilmingud võivad olla rohkem väljendunud eakatel. Seega võib vajalikuks osutuda kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

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 (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus)

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

mTOR-i inhibiitorid on CYP3A substraadid. Amlodipiin on nõrk CYP3A inhibiitor. Samaaegsel kasutamisel mTOR-i inhibiitoritega võib amlodipiin suurendada mTOR-i inhibiitorite kontsentratsiooni.

CYP3A4 indutseerijad

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

Greibimahl

Amlodipiini manustamine koos greibi või greibimahlaga ei ole soovitatav, sest mõnedel patsientidel võib suurenedav ravimi biosaadavus, mille tulemusena suureneb vererõhku langetav toime.

Dantroleen (infusioon)

Loomadel täheldati pärast verapamiili ja dantroleeni intravenooset manustamist tekkinud hüperkaleemiaga seoses surmaga lõppenud ventrikulaarse fibrillatsiooni ja kardiovaskulaarse kollapsi teket. Hüperkaleemia ohu tõttu on soovitatav kaltsiumikanali blokaatorite (nt amlodipiini) manustamist vältida patsientidel, kellel esineb eelsoodumus maliigse hüpertermia tekkeks või kes saavad maliigse hüpertermia ravi.

Takroliimus

Amlodipiiniga koosmanustamisel on risk takroliimuse taseme suurenemiseks veres, kuigi selle koostoime farmakokineetiline mehhanism ei ole täielikult teada. Et vältida takroliimuse mürgistust, peab takroliimusega ravitavatel patsientidel, kellele manustatakse ka amlodipiini, jälgima takroliimuse taset veres ning vajadusel takroliimuse annust kohandama.

Simvastatiin

10 mg amlodipiini ja 80 mg simvastatiini korduvate annuste samaaegsel manustamisel suurenes simvastatiini ekspositsioon 77% ainult simvastatiini manustamisega võrreldes. Amlodipiini saaval patsiendil tuleb vähendada simvastatiini annust 20 mg-ni ööpäevas.

Kliinilistes koostoimeuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastatiini, digoksiini või varfariini farmakokineetikat.

Hüpertensioonivastased ained ja vasodilataatorid

Nende ravimite samaaegne kasutamine võib perindopriili hüpotensiivset toimet suurendada. Samaaegne nitroglütseriini ning teiste nitraatide või muude vasodilataatorite kasutamine võib vererõhku veelgi langetada.

Imipramiini-sarnased antidepressandid (tritsüklilised), neuroleptikumid

Antihüpertensiivse toime tugevnemine ja suurenenud risk ortostaatilise hüpotensiooni tekkeks (aditiivne toime).

Kortikosteroidid, (süsteemselt manustatavad), tetrakosaktiid

Antihüpertensiivse toime vähenemine (kortikosteroididest põhjustatud soola ja vee peetus).

Teised antihüpertensiivsed ravimid

Teiste antihüpertensiivsete ravimite kasutamine koos Co-Dalnessa'ga võib põhjustada täiendavat vererõhu langust.

Allopurinool, tsütostaatikumid või immunosupressandid, süsteemsed kortikosteroidid või prokaiinamiid

AKE inhibiitoritega kooskasutamisel võib suurened leukopeenia tekkerisk (vt lõik 4.4).

Anesteetilised ravimid

AKE inhibiitorid võivad tugevdada mõningate anesteetikumide hüpotensiivset toimet.

Sümpatomimeetikumid

Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE inhibiitorite antihüpertensiivset toimet.

Kuld

Harva on teatatud nitritoidreaktsioonidest (sümptomiteks on näo punetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon) patsientidel, kes saavad samaaegset ravi süstitava kullapreparaadi (naatriumaurotiomalaat) ja AKE inhibiitori, sh perindopriiliga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Co-Dalnessa't ei soovitata kasutada raseduse esimesel trimestril. Raseduse teisel ja kolmandal trimestril on Co-Dalnessa vastunäidustatud.

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 teratogeensuse riski kohta AKE inhibiitorite kasutamisel 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 alternatiivset ravi.

Teadaolevalt on ravi AKE inhibiitoritega raseduse teisel ja kolmandal trimestril inimestel fetotoksiline (põhjustab neerufunktsiooni langust, oligohüdramnioni, pidurdab kolju luustumist) ja põhjustab ka neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AKE inhibiitorit on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav neerufunktsiooni ja

kolju ultraheliuuring. Imikuid, kelle emad on raseduse ajal kasutanud AKE inhibiitoreid, tuleb hoolikalt jälgida hüpertensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Indapamiidiga seotud

Indapamiidi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Tiasiidide pikaajaline kasutamine raseduse kolmanda trimestri ajal võib põhjustada emal plasmamahu vähenemist, samuti väheneb verevool platsentasse, mis võib põhjustada fetoplatsentaarset isheemiat ja kasvupeetust.

Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Lisaks on harva teatatud hüpoglükeemiast ja trombotsütopeeniast vastsündinutel, kui kokkupuude ravimiga on olnud vahetult enne sünnitust.

Ettevaatusena on parem vältida indapamiidi kasutamist raseduse ajal.

Amlodipiiniga seotud

Amlodipiini ohutus raseduse ajal ei ole tõestatud.

Loomkatsetes täheldati reproduktsioonitoksilisust suurte annuste kasutamisel (vt lõik 5.3).

Imetamine

Co-Dalnessa't ei ole soovitatav kasutada imetamise ajal. Seetõttu tuleb teha otsus, kas lõpetada imetamine või ravi Co-Dalnessa'ga, võttes arvesse ravi tähtsust emale.

Perindopriiliga seotud

Kuna puuduvad andmed perindopriili kasutamise kohta imetamise ajal, ei ole perindopriili soovitatav kasutada. Imetamise ajal on eelistatud alternatiivsed ravimid, millele on paremini tõendatud ohutusprofiil, eriti juhul, kui imetatakse vastsündinut või enneaegset last.

Indapamiidiga seotud

Andmed indapamiidi/metaboliitide eritumisest rinnapiima on puudulikud. Võib ilmnedä ülitundlikkus sulfoonamiidi derivaatide suhtes, hüpokaleemia ja tuumikterus. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Indapamiid on väga sarnane tiasiiddiureetikumidele, mida on imetamise ajal seostatud piimatootmise vähenemise või isegi lakkamisega. Indapamiidi ei ole soovitatav kasutada imetamise ajal.

Amlodipiiniga seotud

Amlodipiin eritub rinnapiima. Hinnanguliselt jääb imiku saadav annus ema annusega võrreldes kvartiilide vahemikku 3...7%, maksimaalselt 15%. Amlodipiini toime imikutele ei ole teada. Otsus, kas jätkata või katkestada imetamine või kas jätkata või katkestada ravi amlodipiiniga tuleb vastu võtta, arvestades imetamise kasu lapsele ja amlodipiinravi kasu emale.

Fertiilsus

Ühine perindopriili ja indapamiidi korral

Reproduktsioonitoksilisuse uuringud näitasid toime puudumist fertiilsusele nii emastel kui isastel rottidel (vt lõik 5.3). Toimet inimese fertiilsusele ei ole oodata.

Amlodipiiniga seotud

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravi saavatel patsientidel on teatatud pöörduvatest biokeemilistest muutustest spermatoosoidide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimalikust toimest fertiilsusele on puudulikud. Ühes rottidega teostatud uuringus täheldati kõrvaltoimeid isasel rottil (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Co-Dalnessa toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Sõidukijuhtimisel või masinatega töötamisel tuleb arvestada sellega, et aeg-ajalt võib esineda

pearinglust või väsimust.

4.8 Kõrvaltoimed

a. Ohutusprofiili kokkuvõte

Perindopriili manustamine pärsib reniini-angiotensiini-aldosterooni telge ja tundub vähendavat indapamiidist tingitud kaaliumisisalduse vähenemist.

Kahel protsendil 2 mg perindopriili/0,625 mg indapamiidi saanud patsientidest tekkis hüpokaleemia (kaaliumisisaldus alla 3,4 mmol/l).

Neljal protsendil 4 mg perindopriili/1,25 mg indapamiidi saanud patsientidest tekkis hüpokaleemia (kaaliumisisaldus alla 3,4 mmol/l).

Kuuel protsendil 8 mg perindopriili/2,5 mg indapamiidi saanud patsientidest tekkis hüpokaleemia (kaaliumisisaldus alla 3,4 mmol/l).

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed on:

- perindopriiliga seotud: peavalu, paresteesia, düsgeusia, nägemiskahjustus, vertiigo, tinnitus, hüpotensioon, köha, düspnoe, kõhuvalu, kõhukinnisus, düspepsia, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, sügelus, lööve, lihasspasmid ja asteenia.
- indapamiidiga seotud: hüpokaleemia, peamiselt dermatoloogilised ülitundlikkusreaktsioonid isikutel, kellel on soodumus allergiliste ja astmaatiliste reaktsioonide ning makulopapuloosse lööbe tekkeks.
- amlodipiiniga seotud: unisus, peeringlus, peavalu, südamepekslemine, nahaõhetus, kõhuvalu, iiveldus, pahklude piirkonna turse, tursed ja väsimus.

b. Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kliiniliste uuringute ajal ja/või turuletulekujärgselt on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid, mis on reastatud järgmise esinemissageduse alusel:

- 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		
		Perindopriil	Indapamiid	Amlodipiin
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	Riniit	Väga harv	-	Aeg-ajalt
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Eosinofiilia	Aeg-ajalt*	-	-
	Agranulotsütoos (vt lõik 4.4)	Väga harv	Väga harv	-
	Aplastiline aneemia	-	Väga harv	-
	Pantsütopeenia	Väga harv	-	-
	Leukopeenia	Väga harv	Väga harv	Väga harv
	Neutropeenia (vt lõik 4.4)	Väga harv	-	-
	Hemolüütiline aneemia	Väga harv	Väga harv	-
	Trombotsütopeenia (vt lõik 4.4)	Väga harv	Väga harv	Väga harv
Teatud juhtudel on angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kasutamisel teatatud aneemiast (vt lõik 4.4) (neerusiirdamisega ja hemodialüüsi saavad patsiendid)		Väga harv	Väga harv	-

<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Ülitundlikkus (peamiselt dermatoloogilised reaktsioonid patsientidel, kellel on soodumus allergiliste ja astmaatiliste reaktsioonide tekkeks)	-	Sage	Väga harv
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	Antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH)	Harv	-	-
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Hüpooglükeemia (vt lõigud 4.4 ja 4.5)	Aeg-ajalt*	-	-
	Hüperkaleemia, pöörduv ravi lõpetamisel (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt*	-	-
	Hüponatreeemia (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt*	Aeg-ajalt	-
	Hüperkaltseemia	Harv	Harv	-
	Hüpokaleemia (vt lõik 4.4)	Teadmata	Sage	-
	Hüpokloreemia	-	Harv	-
	Hüpomagneseemia	-	Harv	-
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Unetus	-	-	Aeg-ajalt
	Meeleolumuutused	Aeg-ajalt	-	Aeg-ajalt
	Depressioon	Aeg-ajalt	-	Aeg-ajalt
	Unehäired	Aeg-ajalt	-	-
	Segasusseisund	Väga harv	-	Harv
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Pearinglus	Sage	-	Sage
	Peavalu	Sage	Harv	Sage
	Treemor	-	-	Aeg-ajalt
	Hüpesteesia	-	-	Aeg-ajalt
	Paresteesia	Sage	Harv	Aeg-ajalt
	Hüpertoonia	-	-	Väga harv
	Perifeerne neuropaatia	-	-	Väga harv
	Ekstrapüramidaalsed häired	-	-	Teadmata
	Düsgeusia	Sage	-	Aeg-ajalt
	Unisus	Aeg-ajalt*	-	Sage
	Sünkoop	Aeg-ajalt*	Teadmata	Aeg-ajalt
	Insult, mis võib kõrge riskiga patsientide puhul olla sekundaarne raskele hüpotensioonile (vt lõik 4.4)	Väga harv	-	-
	Hepaatilise entsefalopaatia tekke tõenäosus maksapuudulikkuse korral (vt lõigud 4.3 ja 4.4)	-	Teadmata	-
	<i>Silma kahjustused</i>	Nägemiskahjustus	Sage	Teadmata
Müopia (vt lõik 4.4)		-	Teadmata	-
Hägune nägemine		-	Teadmata	-
Äge suletudnurga glaukoom		-	Teadmata	-
Silma soonkesta efusioon		-	Teadmata	-
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	Vertiigo	Sage	Harv	-
	Tinnitus	Sage	-	Aeg-ajalt
<i>Südame häired</i>	Palpitatsioonid	Aeg-ajalt*	-	Sage
	Tahhükardia	Aeg-ajalt*	-	Aeg-ajalt
	Stenokardia (vt lõik 4.4)	Väga harv	-	-
	Arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia, kodade fibrillatsioon)	Väga harv	Väga harv	Aeg-ajalt
	Müokardiinfarkt, mis võib kõrge riskiga patsientide puhul olla sekundaarne raskele hüpotensioonile (vt lõik 4.4)	Väga harv	-	Väga harv
	Torsade de pointes (potentsiaalselt surmaga lõppev) (vt lõigud 4.4 ja 4.5)	-	Teadmata	-
	Nahaõhetus	Harv	-	Sage

<i>Vaskulaarsed häired</i>	Hüpotensioon (ja hüpotensiooniga seotud toimed) (vt lõik 4.4)	Sage	Väga harv	Aeg-ajalt
	Vaskuliit	Aeg-ajalt*	-	Väga harv
	Raynaud' fenomen	Teadmata	-	-
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Kõha (vt lõik 4.4)	Sage	-	Aeg-ajalt
	Düspnoe	Sage	-	Sage
	Bronhospasm	Aeg-ajalt	-	-
	Eosinofiilne kopsupõletik	Väga harv	-	-
<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhuvalu	Sage	-	Sage
	Kõhukinnisus	Sage	Harv	Sage
	Kõhulahtisus	Sage	-	Sage
	Düspepsia	Sage	-	Sage
	Sooletegevuse muutused	-	-	Sage
	Iiveldus	Sage	Harv	Sage
	Oksendamise	Sage	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Suukuivus	Sage	Sage	Aeg-ajalt
	Pankreatiit	Väga harv	Väga harv	Väga harv
	Gastriit	-	-	Väga harv
	Anoreksia	Sage	Sage	-
	Igemete hüperplaasia	-	-	Väga harv
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Hepatiit (vt lõik 4.4)	Väga harv	Teadmata	Väga harv
	Maksafunktsiooni häired	-	Väga harv	-
	Kollatõbi	-	-	Väga harv
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Quincke ödeem	-	-	Väga harv
	Angioödeem (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt	Väga harv	Väga harv
	Sügelus	Sage	-	Aeg-ajalt
	Lööve	Sage	-	Aeg-ajalt
	Makulopapuloosne lööve	-	Sage	-
	Urtikaaria (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt	Väga harv	Aeg-ajalt
	Eksanteem	-	-	Aeg-ajalt
	Alopeetsia	-	-	Aeg-ajalt
	Purpur	-	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Naha värvuse muutused	-	-	Aeg-ajalt
	Hüperhidroos	Aeg-ajalt	-	Aeg-ajalt
	Valgustundlikkuse reaktsioon	Aeg-ajalt*	Teadmata	Väga harv
	Pemfigoid	Aeg-ajalt*	-	-
	Psoriaasi süvenemine	Harv*	-	-
	Multiformne erüteem	Väga harv	-	Väga harv
	Toksiline epidermaalne nekrolüüs	-	Väga harv	Teadmata
	Eksfoliativne dermatiit	-	-	Väga harv
Stevensi-Johnsoni sündroom	-	Väga harv	Väga harv	
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	Lihasspasmid	Sage	Teadmata	Sage
	Pahkluu turse	-	-	Sage
	Olemasoleva dissemineeritud erütematoosse luupuse võimalik ägenemine	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	-
	Artralgia	Aeg-ajalt*	-	Aeg-ajalt
	Müalgia	Aeg-ajalt*	-	Aeg-ajalt
	Lihasnõrkus	-	Teadmata	-
	Rabdomüolüüs	-	Teadmata	-
	Seljavalu	-	-	Aeg-ajalt
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Neerupuudulikkus	Aeg-ajalt	-	-
	Äge neerupuudulikkus	Harv	Väga harv	-

	Urineerimishäire, noktuuria, sage urineerimine	-	-	Aeg-ajalt
	Anuuria/oliguuria	Harv	-	-
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Ereksioonihäired	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Günekomastia	-	-	Aeg-ajalt
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Turse	-	-	Väga sage
	Asteenia	Sage	-	Sage
	Valu rinnus	Aeg-ajalt*	-	Aeg-ajalt
	Valu	-	-	Aeg-ajalt
	Halb enesetunne	Aeg-ajalt*	-	Aeg-ajalt
	Perifeerne turse	Aeg-ajalt*	-	Väga sage
	Püreaksia	Aeg-ajalt*	-	-
	Väsimus	-	Harv	Sage
<i>Uuringud</i>	Vere ureasisalduse tõus	Aeg-ajalt*	-	-
	Vere kreatiinisalduse tõus	Aeg-ajalt*	-	-
	Vere bilirubiinisalduse tõus	Harv	-	-
	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Harv	Teadmata	Väga harv**
	Naatriumitaseme langus koos hüповoleemiaga, mis põhjustab dehüdratsiooni ja ortostaatilist hüpotensiooni	Teadmata	Teadmata	-
	Hemoglobiini ja hematokriti vähenemine (vt lõik 4.4)	Väga harv	-	-
	Vere glükoosisalduse tõus	-	Teadmata	Väga harv
	Vere kusihappesisalduse tõus	-	Teadmata	-
	QT-pikenemine EKG-l (vt lõigud 4.4 ja 4.5)	-	Teadmata	-
	Kehakaalu tõus, kehakaalu langus	-	-	Aeg-ajalt
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>	Kukkumine	Aeg-ajalt*	-	-

* Esinemissagedus arvatud kliinilistest uuringutest saadud spontaansete kõrvaltoimeteatiste põhjal.

** Enamasti koos kolestaasiga.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

2. ja 3. faasi uuringutes, milles võrreldi 1,5 mg ja 2,5 mg indapamiidi annuseid, näitas plasma kaaliumisisalduse analüüs indapamiidi annusest sõltuvat toimet:

- Indapamiid 1,5 mg: plasma kaaliumisisaldust < 3,4 mmol/l täheldati 10% patsientidest ja plasma kaaliumisisaldust < 3,2 mmol/l 4 % patsientidest 4...6 nädalat kestnud ravi järel. Pärast 12 nädalat kestnud ravi oli kaaliumisisalduse keskmine vähenemine 0,23 mmol/l.
- Indapamiid 2,5 mg: plasma kaaliumisisaldust < 3,4 mmol/l täheldati 25% patsientidest ja plasma kaaliumisisaldust < 3,2 mmol/l 10 % patsientidest 4...6 nädalat kestnud ravi järel. Pärast 12 nädalat kestnud ravi oli kaaliumisisalduse keskmine vähenemine 0,41 mmol/l.

Amlodipiin: on teateid erandlikest ekstrapüramidaalse sündroomi juhtudest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Perindopriili/indapamiidi kombinatsioon

Sümptomid

Üleannustamise kõige tõenäolisem ilming on hüpotensioon ning ka reflektorne tahhükardia, millega mõnikord kaasnevad iiveldus, oksendamise, soolespasmid, pearinglus, unisus, segasus, anuuriani progresseeruda võib oliguuria (hüpovoleemiast tingitud). Tekkida võivad ka soola- ja veetasakaalu häired (madal naatriumi- ja kaaliumisisaldus).

Ravi

Esimeseks ravivõtteks peab olema sissevõetud ravimi(te) kiire eemaldamine maoloputuse ja/või söepreparaatide manustamise teel, seejärel vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu taastamine haiglas kuni nende näitajate normaliseerumiseni.

Kui tekib väljendunud hüpotensioon, tuleb patsient panna lamavasse asendisse, pea madalamale.

Vajadusel võib manustada veeniinfusiooni teel füsioloogilist lahust või kasutada mõnda teist meetodit veremahu taastamiseks.

Perindopriil, perindopriili aktiivne vorm, on eemaldatav dialüüsi teel. Kuna amlodipiin seondub ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole dialüüsisist tõenäoliselt kasu.

Amlodipiin

Andmed ravimi sihiliku üleannustamise kohta inimestel on piiratud.

Sümptomid

Olemasolevate andmete põhjal võib suur üleannustamine põhjustada ülemäära perifeerset vasodilatatsiooni ning reflektorset tahhükardiat. On teatatud väljendunud ja potentsiaalselt pikaajalisest süsteemisest hüpotensioonist kuni surmaga lõppeva šokini.

Amlodipiini üleannustamise tulemusena on harva teatatud mittekardiogeensest kopsutursest, mis võib ilmned hilinenud algusega (24...48 tundi pärast manustamist) ja vajada ventilatsiooni toetamist.

Varased elustavad meetmed (sealhulgas vedeliku ülekoormus) perfusiooni ja südame väljutusmahu säilitamiseks võivad olla seisundit süvendavad tegurid.

Ravi

Amlodipiini üleannustamise tõttu tekkinud kliiniliselt olulise hüpotensiooni korral tuleb aktiivselt toetada kardiovaskulaarsüsteemi, sealhulgas sageli jälgida kardiaalset ja respiratoorset funktsiooni, tõsta jäsemed kõrgemale ning jälgida ringleva vedeliku mahtu ja uriinieritust.

Veresoonte toonuse ja vererõhu taastamiseks võib vastunäidustuste puudumisel kasutada vasokonstriktorit. Kaltsiumglükonaadi intravenoosne manustamine võib aidata kaasa kaltsiumikanalite blokaadi likvideerimisele.

Mõnedel juhtudel võib kasulikuks osutada maoloputus. Aktiivsõe manustamine tervetele vabatahtlikele kuni 2 tundi pärast 10 mg amlodipiini manustamist vähendas amlodipiini imendumist.

Kuna amlodipiin seondub ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole dialüüsisist tõenäoliselt kasu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite teised kombinatsioonid, ATC-kood: C09BX01

Co-Dalnessa on angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori perindopriilertbutüülamiini soola, klorosulfamöül-diureetikumi indapamiidi ja kaltsiumikanali blokaatori amlodipiini kombinatsioonpreparaat. Ravimi farmakoloogilised omadused tulenevad selles sisalduvatest toimeainetest ning neile lisandub kolme toimeaine kombineerimisel tekkiv aditiivne-sünergistlik toime.

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Perindopriil

Perindopriil on angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitor. Selle ensüümi toimet tekib angiotensiin I-st vasokonstriktorsete omadustega angiotensiin II. Lisaks stimuleerib ensüüm neerupealiste koostes aldosterooni sekretsiooni ja vasodilatatiivse toimega bradükiniini lagunemist inaktiivseteks heptapeptiidideks.

Ravimi toimest on tingitud:

- aldosterooni sekretsiooni vähenemine;
- plasma reniini aktiivsuse tõus, mis on tingitud sellest, et aldosteroon ei edasta enam negatiivse tagasiside signaale;
- perifeerse resistentsuse langus. See toime on väljendunud lihaste ja neerude veresoontes ning pikaajalise ravi korral ei kaasne sellega soolade ja vee peetust või reflektorset bradükardiat.

Perindopriili antihüpertensiivne toime on olemas ka nendel patsientidel, kellel reniini sisaldus on madal või normis.

Perindopriili toime on tingitud tema aktiivsest metaboliidist perindopriilast. Teised metaboliidid ei ole aktiivsed.

Perindopriil vähendab südame töökoormust:

- tänu veenide vasodilatatsioonile. See toime on ilmselt tingitud prostaglandiinide metabolismi muutustest: eelkoormuse vähenemine;
- kogu perifeerse resistentsuse vähenemine: järelkoormuse vähenemine.

Südamepuudulikkusega patsientidel teostatud uuringud on näidanud, et:

- vasaku ja parema vatsakese täitumisrõhk väheneb;
- kogu perifeerne vaskulaarne resistentsus väheneb;
- südame väljutusmaht suureneb ja südame indeks paraneb;
- lokaalne verevool lihastes paraneb;

Koormustestide tulemused on samuti paranenud.

Indapamiid

Indapamiid on indoolringi sisaldav sulfoonamiidi derivaat, mis on farmakoloogiliselt sarnane tiasiiddiureetikumidega. Indapamiid pärsib naatriumi tagasiimendumist neerukoostes. Indapamiid suurendab naatriumi ja kloriidide ning vähemal määral kaaliumi ja magneesiumi eritumist uriiniga. Selle tulemusena suureneb uriinieritus ja alaneb vererõhk.

Amlodipiin

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

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

2. Amlodipiini toime mehhanism on tõenäoliselt seotud ka peamiste koronaararterite ja -arterioolide laiendamisega. Veresoonte laienemine suurendab südamelihase hapnikuvärsust 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 kehalist koormuse aega, stenokardia algusaega ja ST-segmendi 1 mm depressiooni aega. Amlodipiin vähendab nii stenokardiahoogude sagedust kui ka nitroglütseriini kasutamise vajadust.

Amlodipiiniga ei ole seostatud ebasoodsaid metaboolseid toimeid või plasma lipiidide muutusi ning

see sobib astma, diabeedi ja podagra patsientidele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Perindopriil

Perindopriil toimib kõigi hüpertensiooni raskusastmete korral: kergest mööduka või raskeni. Süstoolse ja diastoolse vererõhu langus on täheldatav nii lamavas kui seisvas asendis.

Ühekordse annuse manustamise järgselt tekkiv vererõhu langus on maksimaalne 4...6 tundi pärast manustamist ja toime kestab 24 tunni jooksul.

Angiotensiini konverteeriv ensüüm on blokeeritud ligikaudu 80% ulatuses ka 24 tundi pärast ravimi manustamist.

Ravile reageerivatel patsientidel normaliseerub vererõhk ühekuulise ravimi kasutamise järel ja see toime püsib ilma toime nõrgenemiseta (tahhüfülaksiata).

Ravi katkestamine ei põhjusta hüpertensiooni osas tagasilöögi fenomeni.

Perindopriilil on vasodilatatiivne toime ning see taastab peamiste arteriaalsete veresoonte elastsuse, korrigeerib resistentsust tagavate arterite histomorfomeetrilisi muutusi ja vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

Vajadusel lisatav tiasiiddiureetikum põhjustab aditiivset sünergismi.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori ja tiasiiddiureetikumi kombinatsioon vähendab hüpokaleemia riski, mis on seotud ainult diureetikumi kasutamisega.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordse blokaadi kliiniliste uuringute andmed
Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *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 südame- 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 monoterapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, 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 kõrvaltoimetest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvaltoimetest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Indapamiid

Indapamiidil on monoterapiana kasutades vererõhku alandav toime, mis kestab 24 tundi. See toime ilmneb annuste puhul, mille kasutamisel diureetiline toime on minimaalne.

Ravimi vererõhku langetav toime on proportsionaalne arteriaalse süsteemi elastsuse paranemise ning kogu perifeerse resistentsuse vähenemisega.

Indapamiid vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

Tiasiiddiureetikumi ja tiasiidiga sarnase diureetikumi annuse suurendamisel saavutab nende ravimite vererõhku langetav toime platoo, samal ajal kui kõrvaltoimed sagenevad ja süveneb nende raskusaste. Kui ravi ei ole efektiivne, ei tohi annust suurendada.

On tõestatud, et nii lühiajalise, keskmise pikkusega kui pikaajalise ravi jooksul indapamiid:

- ei mõjuta lipiidide metabolismi: triglütseriide, LDL-kolesterooli ja HDL-kolesterooli;
- ei mõjuta süsivesikute metabolismi, isegi mitte hüpertensiooniga diabeeti põdevatel patsientidel.

Amlodipiin

Uuring ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) viidi läbi selleks, et võrrelda uuemat ravimit (amlodipiin või AKE inhibiitor esmavaliku ravina) tiasiiddiureetikumiga kerge kuni mõõduka hüpertensiooni korral. Ei täheldatud olulisi erinevusi kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate osas amlodipiini ja tiasiiddiureetikumi sisaldava ravi vahel.

Perindopriil/indapamiid

Sõltumata hüpertensiooniga haigete vanusest alandab perindopriil/indapamiid annusest sõltuvalt nii süstoolset kui diastoolset vererõhku nii seisvas kui lamavas asendis patsientidel. See antihüpertensiivne toime kestab 24 tundi. Vererõhu alanemine saavutatakse kiiremini kui 1 kuu jooksul pärast ravi alustamist ning selle toime nõrgenemist ei ole täheldatud. Ravi katkestamisel ei teki tagasilöögi efekti. Kliinilistes uuringutes leiti, et perindopriili ja indapamiidi kooskasutamisel oli vererõhku alandav toime tugevam kui võinuks eeldada nende toimete liitumisel tekkivast.

Mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus (PICXEL) hinnati ehokardiograafia abil perindopriili/indapamiidi kombinatsiooni toimet vasaku vatsakese hüpertroofiale (*left ventricular hypertrophy*, LVH) võrreldes enalapriili monoterapiiaga. Uuringus PICXEL randomiseeriti LVH (defineerituna vasaku vatsakese massi indeksina (*left ventricular mass index*, LVMI) $>120 \text{ g/m}^2$ meestel ja $>100 \text{ g/m}^2$ naistel) hüpertensiivsed patsiendid üheaastaseks raviks kas perindopriilertbutüülamiini 2 mg/indapamiidi 0,625 mg gruppi või enalapriili gruppi (10 mg üks kord ööpäevas). Annust kohandati vastavalt saavutatud vererõhu väärtustele, kuni perindopriilertbutüülamiini annuseni 8 mg ja indapamiidi annuseni 2,5 mg ning enalapriili annuseni 40 mg üks kord ööpäevas. Ainult 34% uuritavatest said raviks jätkuvalt perindopriilertbutüülamiini 2 mg/indapamiidi 0,625 mg (versus 20% enalapriili 10 mg).

Ravi lõppedes vähenes randomiseeritud patsientidel LVMI oluliselt rohkem perindopriili/indapamiidi rühmas ($-10,1 \text{ g/m}^2$) kui enalapriili rühmas ($-1,1 \text{ g/m}^2$). LVMI muutuse erinevus rühmade vahel oli $-8,3$ (95% CI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Parem LVMI-d vähendav toime avaldus suuremate perindopriili/indapamiidi annuste puhul. Süstoolse vererõhu hinnanguline rühmadevaheline keskmine erinevus kogu randomiseeritud patsientide populatsioonis oli $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) ja diastoolse vererõhu keskmine erinevus oli vastavalt $-2,3 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$), mis näitab, et süstoolne/diastoolne vererõhk langes perindopriil/indapamiidi rühmas oluliselt rohkem.

Lapsed

Perindopriil/indapamiid

Puuduvad andmed perindopriili/indapamiidi kasutamise kohta lastel.

Amlodipiin

Uuringus, kus osales 268 peamiselt sekundaarse hüpertensiooniga patsienti vanuses 6...17 aastat, näitas amlodipiini 2,5 mg ja 5,0 mg annuste võrdlus platseeboga, et mõlemad annused alandasid süstoolset vererõhku oluliselt rohkem kui platseebo. Erinevus kahe annuse vahel ei olnud statistiliselt oluline.

Amlodipiini pikaajalisi toimeid kasvule, puberteedile ja üldisele arengule ei ole uuritud. Ei ole tuvastatud ka lapsea amlodipiinravi pikaajalist efektiivsust, vähendamaks kardiovaskulaarset haigestumust ja suremust täiskasvanueas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Perindopriil

Imendumine

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

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Perindopriil on eelravim. Kaksikümmend seitse protsenti manustatud perindopriilist jõuab vereringesse aktiivse metaboliidi perindopriilaadina. Lisaks aktiivsele perindopriilaadile tekib veel viis inaktiivset metaboliiti. Perindopriilaadi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 3...4 tunni jooksul.

Eritumine

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Patsientide erirühmad

Eakad

Perindopriilaadi eritumine on vähenenud eakatel ning samuti südame- või neerupuudulikkusega patsientidel.

Neerukahjustus

Neerupuudulikkuse korral on soovitatav annuse kohandamine sõltuvalt kahjustuse raskusest (kreatiiniini kliirens).

Dialüüs

Perindopriilaadi kliirens dialüüsil on 70 ml/min.

Tsirroos

Perindopriili farmakokineetika on muutunud maksatsirroosiga haigetel: perindopriili maksakliirens on vähenenud poole võrra. Samas ei ole tekkiva perindopriilaadi moodustumine vähenenud ja annust ei ole seetõttu vaja korrigeerida (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Indapamiid

Imendumine

Indapamiid imendub seedetraktist kiiresti ja täielikult.

Maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub inimestel ligikaudu 1 tund pärast ravimi suukaudset manustamist.

Jaotumine

Ravim seondub 79% ulatuses plasmavalkudega.

Biotransformatsioon/eritumine

Eliminatsiooni poolväärtusaeg on 14...24 tundi (keskmiselt 18 tundi). Korduval manustamisel kumulatsiooni ei toimu. Põhiliselt eritub inaktiivsete metaboliitidena uriini (70% manustatud annusest) ja väljaheitega (22%).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Farmakokineetilised näitajad ei muutu neerupuudulikkusega haigetel.

Amlodipiin

Imendumine, jaotumine

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

Biotransformatsioon/eritumine

Terminaalne plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on 35...50 tundi ja on kooskõlas ühekordse ööpäevase annuse manustamisega.

Amlodipiin metaboliseerub maksas ulatuslikult mitteaktiivseteks metaboliitideks. Ligikaudu 60% manustatud amlodipiini annusest eritub uriiniga, sellest 10% muutumatul kujul.

Eakad

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg on nii eakatel kui noorematel patsientidel sarnane. Eakatel patsientidel võib hakata kliirens vähenema, mistõttu võivad suurened AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaeg. Kuigi soovitatav annustamisskeem eakatel on sama, tuleb ettevaatlik olla annuse suurendamisel.

Neerukahjustus

Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole indapamiidi farmakokineetika muutunud.

Maksakahjustus

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

Nagu ka teiste kaltsiumi antagonistide puhul, pikeneb maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel amlodipiini poolväärtusaeg.

Lapsed

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Perindopriil

Korduvtoksilisuse suukaudsetes uuringutes (rotid ja ahvid) olid märklaudorganiks neerud, kuid neerukahjustus oli mööduv.

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

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

Kartsinogeensust rottidel ja hiirtel pikaajastes uuringutes ei täheldatud.

Indapamiid

Suurimad indapamiidi suukaudsed annused, mida on erinevatele katseloomadele manustatud (40...8000 korda suuremad kui terapeutilised annused inimestel), on põhjustanud ravimi diureetilise toime tugevnemist. Indapamiidi ägeda toksilisuse uuringutes, mille käigus manustati ravimit intravenoosselt või intraperitoneaalselt, olid peamised mürgistussümptomid näiteks bradünoe ja

perifeerne vasodilatatsioon, mis on põhjustatud indapamiidi farmakoloogilisest toimest. Mutageenset- ega kartsinogeenset toimet ei ole uuringute käigus täheldatud.

Perindopriil/indapamiid

Perindopriil/indapamiidi kombinatsiooni toksilisus on veidi suurem võrreldes selle komponentidega. Rottidel ilmselt renaalsete toimete tugevnemist ei esine, kuid kombinatsioon põhjustab gastrointestinaalset toksilisust koertel ja emaslooma toksilisust rottidel (võrreldes perindopriiliga). Siiski peab märkima, et neid kõrvaltoimeid esineb annusetasemetel, mis vastavad väga väljendunud ohutuspiirile võrreldes kasutatavate terapeutiliste annustega. Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes ei leitud embrüotoksilisust ega teratogeensust ning fertiilsuse kahjustust ei esinenud.

Amlodipiin

Reproduktsooniuringutes rottidel ja hiirtel täheldati poegimise hilinemist, poegimise kestuse pikenemist ja pesakondade elulemuse vähenemist annuste juures, mis olid mg/kg alusel ligikaudu 50 korda suuremad kui maksimaalne soovitatav annus inimesel.

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, arvestades mg/m² kohta), kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud. Teises rottidega tehtud uuringus, mille käigus raviti isaseid rotte 30 päeva amlodipiinbesilaadiga annuses, mis on mg/kg alusel võrreldav inimestel kasutatava annusega, vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus, samuti sperma tihedus, valminud spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.

Kahe aasta vältel amlodipiiniga (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg/päevas) ravitud hiirtel ja rottidel ei ilmnenud mingisuguseid kartsinogeensuse tunnuseid. Suurim annus (mg/m² alusel hiirtel ligilähedane maksimaalsele lubatavale kliinilisele annusele 10 mg; rottidel kaks korda kõrgem*) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud suurima annusega. Mutageensuuringud ei viidanud mingisugustele ravimist tingitud toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

* Lähtub patsiendi kehakaalust 50 kg.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Kaltsiumkloriidheksahüdraat
Eelželatiniseeritud maisitärklis (tüüp 1500)
Naatriumtartratsüülkolaat (tüüp A)
Naatriumvesinikkarbonaat
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat (E470b)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Co-Dalnessa 4 mg/5 mg/1,25 mg
Co-Dalnessa 4 mg/10 mg/1,25 mg
Co-Dalnessa 8 mg/5 mg/2,5 mg
Co-Dalnessa 8 mg/10 mg/2,5 mg
3 aastat

Co-Dalnessa 2 mg/5 mg/0,625 mg
2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blistri (OPA/Al/PVC/Al): 10, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 84 ja 90 tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Co-Dalnessa 2 mg/5 mg/0,625 mg: 833013
Co-Dalnessa 4 mg/5 mg/1,25 mg: 833113
Co-Dalnessa 4 mg/10 mg/1,25 mg: 832813
Co-Dalnessa 8 mg/5 mg/2,5 mg: 833313
Co-Dalnessa 8 mg/10 mg/2,5 mg: 833213

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.12.2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.02.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

September 2022