

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Priamlo 4 mg/5 mg: Üks tablett sisaldab 4 mg perindopriilerbumiini ja 5 mg amlodipiini (besilaadina).
Priamlo 8 mg/5 mg: Üks tablett sisaldab 8 mg perindopriilerbumiini ja 5 mg amlodipiini (besilaadina).
Priamlo 8 mg/10 mg: Üks tablett sisaldab 8 mg perindopriilerbumiini ja 10 mg amlodipiini (besilaadina).

INN: *Perindoprilum, amlodipinum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Priamlo 4 mg/5 mg: valged kuni valkjad ümmargused tabletid (mõõduga ligikaudu 7 mm), sissepressitud kirjega '4/5' ühel küljel.
Priamlo 8 mg/5 mg: valged kuni valkjad ümmargused tabletid (mõõduga ligikaudu 9,4 mm), sissepressitud kirjega '8/5' ühel küljel.
Priamlo 8 mg/10 mg: valged kuni valkjad ümmargused tabletid (mõõduga ligikaudu 9,4 mm), sissepressitud kirjega '8/10' ühel küljel.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ja/või stabiilse südame isheemiatõve ravi patsientidel, kellel perindopriili ja amlodipiini samade annuste samaaegne manustamine tagab piisava ravivastuse.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Patsiendid peavad kasutama eelmisele ravile vastavaid annuseid.
Tavaline annus on 1 või 2 Priamlo 4 mg/5 mg tabletti ööpäevas.
Tavaline annus on 1 Priamlo 8 mg/5 mg või 8 mg/10 mg tablett ööpäevas.

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

Perindopriili maksimaalne ööpäevane annus on 8 mg ja amlodipiini maksimaalne ööpäevane annus on 10 mg.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus ja eakad

Eakatel ja neerupuudulikkusega patsientidel on perindopriilaadi eliminatsioon vähenenud. Priamlo[®]d võib manustada patsientidele, kellel kreatiniini kliirens on $Cl_{cr} \geq 60$ ml/min, kuid see ei ole sobilik patsientidele, kellel kreatiniini kliirens on $Cl_{cr} < 60$ ml/min. Nendel patsientidel on soovitatav individuaalse annuse tiitrimine üksikute toimeainetega (vt lõik 4.4). Muutused amlodipiini plasmakontsentratsioonides ei ole seotud neerufunktsiooni kahjustuse raskusastmega, seetõttu soovitatakse tavalisi annuseid kasutada. Amlodipiini samade annuste kasutamine nii noortel kui eakatel on võrdselt hästi talutav. Eakatel on soovitatav kasutada tavapärasest annustamis skeemi, kuid annuse suurendamisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annustamisvahemikku kindlaks tehtud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Priamlo[®]d ei tohi kasutada lastel ja noorukitel, kuna perindopriili efektiivsus ja taluvust üksi või kombinatsioonis amlodipiiniga ei ole lastel ja noorukitel tõestatud. Praeguseks saadaolevad andmed on toodud lõigus 5.1.

Manustamisviis

Priamlo tablette võetakse hommikuti, enne sööki.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus perindopriili või teiste AKE inhibiitorite suhtes; ülitundlikkus amlodipiini või dihüdropüridiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Raske hüpotensioon.
- Šokk (sh kardiogeenne šokk).
- Südame vasaku vatsakese väljavoolu takistus (nt raske aordistenoos).
- Ägeda müokardiinfarkti järgne hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus.
- Anamneesis angioödeem, mis on seotud eelneva AKE inhibiitorraviga.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Samaaegne kasutamine sakubitriili/valsartaani raviga. Ravi Priamlo[®]ga ei tohi alustada varem, kui 36 tundi pärast viimast sakubitriili/valsartaani annust (vt ka lõigud 4.4 ja 4.5).
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Priamlo 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).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõik allpool toodud hoiatused, mis on seotud ühega toimeainetest, on kohaldatavad ka fikseeritud kombinatsioonpreparaadile Priamlo.

Perindopriil

Stabiilne südame isheemiatõbi

Kui perindopriili ravi esimese kuu jooksul ilmneb ebastabiilse stenokardia episood (olenemata sellest, kas see on tõsine või mitte), tuleks enne ravi jätkamist hoolikalt hinnata kasu ja riske.

Hüpotensioon

AKE inhibiitorid võivad põhjustada ülemäärast vererõhu langust. Sümptoomaatiline hüpotensioon ilmneb tüsistusteta kõrgvererõhutõve patsientidel harva ja see on tõenäolisem patsientidel, kellel on nt diureetikumravist, piiratud soolasisaldusega dieedist, dialüüsist, kõhulahtisusest või oksendamisest tekkinud vedelikuvaegus, või kellel on raske reniin-sõltuv hüpertensioon (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Sümptoomaatilise südamepuudulikkusega patsientidel koos kaasuva neerupuudulikkusega või ilma on täheldatud sümptoomaatilist hüpotensiooni. See on tõenäolisem neil patsientidel, kellel on raskem südamepuudulikkuse staadium, mida peegeldab suurtes annustes lingudiureetikumide kasutamine,

hüponatreemia või funktsionaalne neerukahjustus. Patsientidel, kellel on suurenenud risk sümptomaatilise hüpotensiooni tekkeks, tuleb ravi alustada ja annust kohandada hoolika jälgimise all. Sarnased põhimõtted kehtivad ka patsientidele, kellel on südame isheemiatõbi või tserebrovaskulaarsed häired ning kellel ülemäärane vererõhu langus võiks viia müokardiinfarkti või tserebrovaskulaarse atakini.

Hüpotensiooni esinemisel tuleb patsient asetada selili lamama ja vajadusel tuleb manustada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahust intravenoosse infusioonina. Mööduv hüpotensiivne vastus ei ole vastunäidustuseks edasiste annuste manustamisele, mida võib tavaliselt raskusteta teha pärast veremahu suurendamise järgset vererõhu tõusu.

Mõnedel südame paispuudulikkusega patsientidel, kellel on normaalne või madal vererõhk, võib perindopriiliga esineda süsteemse vererõhu täiendavat langust. See toime on ette aimatav ega ole tavaliselt ravi katkestamise põhjuseks. Kui hüpotensioon muutub sümptomaatiliseks, võib vajalik olla annuse vähendamine või perindopriili võtmise katkestamine.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos/hüpertroofiline kardiomiopaatia

Nagu teistegi AKE inhibiitorite puhul, tuleb perindopriili kasutada ettevaatusega mitraalklapi stenoosi ja vasaku vatsakese väljavoolu takistusega, nagu aordi stenoosi või hüpertroofilise kardiomiopaatia patsientidel.

Neerukahjustus

Neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens < 60 ml/min) tuleks esialgne perindopriili annus kohandada vastavalt patsiendi kreatiniini kliirensile ja seejärel kohandada seda vastavalt patsiendi ravivastusele. Nendel patsientidel on rutiinne seerumi kaaliumi ja kreatiniini sisalduse jälgimine osa arsti tavapraktikast (vt lõik 4.8).

Sümptomaatilise südamepuudulikkusega patsientidel võib ravi alustamine AKE inhibiitoritega viia neerufunktsiooni täiendava kahjustumiseni. Sellises olukorras on teatatud ägedast neerupuudulikkusest, mis tavaliselt on olnud pöörduv.

Mõnedel kahepoolse neeruarteri stenoosiga, või ainsa neeru puhul ühepoolse neeruarteri stenoosiga patsientidel, keda on ravitud AKE inhibiitoritega, on leitud urea ja kreatiniini sisalduse tõusu veres, mis on ravi katkestamisel tavaliselt taandunud. Eriti tõenäoline on see neerupuudulikkusega patsientidel. Kui sinna lisandub ka renovaskulaarne hüpertensioon, on raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse risk suurenenud. Nendel patsientidel tuleb ravi alustada hoolika meditsiinilise järelevalve all, väikeste annustega ja ettevaatliku annuse tiitrimisega. Kuna ravi diureetikumidega võib olla eelneva jaoks toetav faktor, tuleb nende võtmine katkestada ning perindopriili ravi esimeste nädalate jooksul jälgida neerufunktsiooni.

Mõnedel hüpertensioonipatsientidel, kellel eelnevalt ei ole avaldunud renovaskulaarset haigust, on ilmnenud vere urea ja seerumi kreatiniini sisalduse suurenemine, mis tavaliselt on vähene ja mööduv, eriti kui perindopriili on manustatud samaaegselt koos diureetikumiga. See on tõenäolisem varasema neerukahjustusega patsientidel. Vajalikuks võib osutada annuse vähendamise ja/või diureetikumi ja/või perindopriili kasutamise katkestamine.

Hemodialüüsi saavad patsiendid

Patsientidel, kes on dialüüsi saanud läbi kõrge läbitavusega membraanide ning keda on samaaegselt ravitud AKE inhibiitoriga, on teatatud anafülaktoidsetest reaktsioonidest. Selliste patsientide puhul tuleks kaaluda teist tüüpi dialüüsimembraani või teise klassi kuuluva antihüpertensiivse aine kasutamise võimalust.

Neerusiirdamine

Puuduvad kogemused perindopriili kasutamise kohta patsientidel, kellel on hiljuti teostatud neerusiirdamine.

Ülitundlikkus/angioödeem

AKE inhibiitoritega, sh perindopriiliga ravitud patsientidel on harva täheldatud näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, kõri ja/või kurgu angioödeemi (vt lõik 4.8). See võib ravi käigus ilmneda ükskõik millisel ajal. Sellistel juhtudel tuleb perindopriili kasutamine viivitamatult katkestada ja alustada vastavat jälgimist, mida tuleks jätkata kuni sümptomite täieliku taandumiseni. Juhtudel, kus turse

piirdus näo ja huultega, paranes seisund üldiselt ilma ravita, ehkki sümptomite leevendamisel on abi olnud antihistamiinikumidest.

Kõritursegaga seotud angioödeem võib osutada fataalseks. Kui angioödeem on levinud keelele, kurgu või kõri piirkonda, kus see võib tõenäoliselt tekitada hingamisteede sulgust, tuleb viivitamatult rakendada esmaabi. Esmaabi võib hõlmata adrenaliini manustamist ja/või hingamisteede vabana hoidmist. Patsienti tuleb hoida hoolika meditsiinilise järelevalve all, kuni sümptomid on täielikult ja püsivalt taandunud.

Patsientidel, kellel on anamneesis angioödeem, mis ei ole seotud AKE inhibiitori raviga, võib AKE inhibiitori saamise ajal olla suurenenud risk angioödeemi tekkeks (vt lõik 4.3).

AKE inhibiitoritega ravitud patsientidel on harva teatatud intestinaalsest angioödeemist. Neil patsientidel esines kõhuvalu (koos iivelduse või oksendamisega või ilma); mõnedel juhtudel ei olnud enne tekkinud näo angioödeemi ning C-1 esteraasi väärtus oli normi piires. Angioödeem diagnoositi protseduuri käigus, sh kõhuõõne KT uuringu või ultraheli või operatsiooni ajal ning sümptomid taandusid pärast AKE inhibiitori ärajätmist. AKE inhibiitoreid kasutavate patsientide puhul tuleb kõhuvalu diferentsiaaldiagnostikas arvestada ka võimaliku intestinaalse angioödeemiga.

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine koos ratsekadotriili, mTOR inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga võib suurendada angioödeemi tekkeriski (nt hingamisteede või keele turse koos respiratoorse kahjustusega või ilma) (vt lõik 4.5). Tuleb olla ettevaatlik ravi alustamisel ratsekadotriili, mTOR inhibiitorite (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja vildagliptiiniga patsientidel, kes juba võtab AKE inhibiitorit.

AKE-inhibiitorite samaaegne kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu (vt lõik 4.3). Ravi sakubitriili/valsartaaniga ei tohi alustada enne 36 tunni möödumist perindopriili viimasest annusest. Ravi perindopriiliga ei tohi alustada enne 36 tunni möödumist sakubitriili/valsartaani viimasest annusest (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

NEP-inhibiitorite (nt ratsekadotriil) ja AKE-inhibiitorite samaaegne kasutamine võib samuti suurendada angioödeemi tekkeriski. Seega tuleb perindopriili saavate patsientide puhul enne NEP-inhibiitoritega ravi alustamist hoolikalt hinnata kasu-riski suhet.

Anafülaktoidsed reaktsioonid madala tihedusega lipoproteiinide (LDL) afereesi ajal

Harva on patsientidel, kes saavad AKE inhibiitoreid madala tihedusega lipoproteiini (LDL) afereesi ajal dekstraansulfaadiga, esinenud eluohtlikke anafülaktoideidseid reaktsioone. Neid reaktsioone välditi, peatades ajutiselt AKE inhibiitori manustamise enne iga afereesi.

Anafülaktilised reaktsioonid desensibiliseeriva ravi ajal

Patsientidel, kes said AKE inhibiitoreid desensibiliseeriva ravi ajal *hymenoptera* (mesilaste, vapsikute) mürgiga, on esinenud anafülaktoideidseid reaktsioone. Samadel patsientidel on võimalik neid reaktsioone ära hoida sel teel, et ravi AKE inhibiitoriga katkestatakse ajutiselt, kuid ravi taasalustamisel võivad reaktsioonid korduda.

Maksapuudulikkus

Harva on AKE inhibiitorite kasutamist seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilise ikterusega ja progresseerub fulminantse maks nekroosini ning (mõnikord) surmani. Selle sündroomi mehhanism on ebaselge. Patsientidel, kes saavad AKE inhibiitoreid ja kellel tekib ikterus või maksaensüümide aktiivsuse oluline suurenemine, tuleb ravi AKE inhibiitoriga lõpetada ning nad peavad jääma sobiva arstliku järelevalve alla (vt lõik 4.8).

Neutropeenia/agranulotsütoos/trombotsütopeenia/aneemia

AKE inhibiitorravi saavatel patsientidel on esinenud neutropeeniat/agranulotsütoosi, trombotsütopeeniat ja aneemiat. Normaalse neerufunktsiooniga ja teiste komplitseerivate faktoriteta patsientidel esineb neutropeeniat harva. Perindopriili tuleb kasutada äärmise ettevaatlikusega veresoonte kollageenhaiguse, immuunosuppressantravi, allopurinool- või prokaiinamiidravi või nende komplitseerivate tegurite kombinatsiooni korral, eriti eelneva teadaoleva neerufunktsiooni kahjustuse korral. Mõnedel sellistel patsientidel arenes raske infektsioon, mis mõnel juhul ei allunud intensiivsele antibiootikumravile. Perindopriili kasutamisel sellistel patsientidel on soovitatav perioodiliselt kontrollida leukotsüütide arvu ja patsiente tuleb teavitada, et nad teataksid igast võimalikust infektsiooninähest (nt kurguvalu, palavik).

Rass

Võrreldes valge rassiga põhjustavad AKE inhibiitorid angioödeemi sagedamini mustanahalistel patsientidel.

Nagu teistelgi AKE inhibiitoritel, võib võrreldes valge rassiga perindopriili vererõhku alandav toime olla väiksem mustanahalistel patsientidel, tõenäoliselt madala reniinisalduse suurema esinemissageduse tõttu mustanahalistel hüpertoonia patsientidel.

Köha

AKE inhibiitorite kasutamise ajal on teatatud köhast. Köha on mitteproduktiivne ja kuiv, mis kaob pärast ravi katkestamist. AKE inhibiitoritest indutseeritud köha tuleb käsitleda osana köha diferentsiaaldiagnostikas.

Kirurgia/anesteesia

Ulatuslike operatsioonide või anesteesia ajal, mida viiakse läbi ainetega, mis põhjustavad hüpotensiooni, võib perindopriil sekundaarselt blokeerida angiotensiin II moodustumist reniini vabastamise kompenseerimiseks. Ravi tuleb katkestada üks päev enne operatsiooni. Kui tekib oletatavasti selle mehhanismi järgi hüpotensioon, saab seda korrigeerida vedelikumahu suurendamisega.

Hüperkaleemia

AKE inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, sest inhibeerivad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel ei ole see toime tavaliselt oluline. Hüperkaleemia riskifaktorid on neerupuudulikkus, neerufunktsiooni halvenemine, vanus (> 70 aasta), *diabetes mellitus*, kaasuvad nähud, eriti dehüdratsioon, äge südame dekompensatsioon, metaboolne atsidoos ja kaaliumi säästvate diureetikumide (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamtereen või amiloriid), kaaliumilisandite või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate samaaegne kasutamine; või need patsiendid, kes kasutavad teisi seerumi kaaliumisisaldust suurendavaid ravimeid (nt hepariin, trimetoprim, kotrimoksasool ehk trimetoprim/sulfametoksasool) ja eriti aldosterooni antagonistide või angiotensiini retseptorite blokaatoreid. Kaaliumilisandite, kaaliumi säästvate diureetikumide või kaaliumi sisaldavate soolaasendajate kasutamine neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel võib viia seerumi kaaliumisisalduse märkimisväärsele suurenemisele. Hüperkaleemia võib põhjustada tõsiseid, mõnikord surmaga lõppevaid arütmiaid. Kui perindopriili ja eelpool nimetatud ainete samaaegne kasutamine on vältimatu, tuleb seda teha ettevaatusega ning sageli kontrollida kaaliumi sisaldust seerumis (vt lõik 4.5).

Diabeeti põdevad patsiendid

Suukaudseid suhkrutõvevastaseid ravimeid või insuliini kasutavatel patsientidel tuleb AKE inhibiitorravi esimesel kuul jälgida pidevalt vere glükoosisisaldust (vt lõik 4.5).

Liitum

Liitumi ja perindopriili kombineeritud kasutamine ei ole üldiselt soovitatav (vt lõik 4.5).

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

Rasedus

Ravi AKE inhibiitoritega ei tohi alustada raseduse ajal. Juhul kui ravi jätkamist AKE inhibiitoritega ei peeta esmavajalikuks, peavad rasedust planeerivad patsiendid üle minema alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille raseduse ajal kasutamise ohutusprofiil on tõestatud. Kui rasedus on

avastatud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega koheselt katkestada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Amlodipiin

Amlodipiini ohutust ja efektiivsust hüpertensiivse kriisi korral ei ole kindlaks tehtud.

Südamepuudulikkus

Südamepuudulikkusega patsientidele tuleb amlodipiini manustada ettevaatusega. Pikaajalises platseebokontrollitud uuringus, mis käsitles NYHA III ja IV klassi südamepuudulikkusega patsientide ravi, registreeriti amlodipiiniga ravi saavas rühmas märksa rohkem kopsuturse tekkimist kui platseeborühmas (vt lõik 5.1). Kaltsiumikanali blokaatoreid, sealhulgas amlodipiini, tuleb kasutada ettevaatlikult südame paispuudulikkusega patsientidel, kuna need võivad suurendada kardiovaskulaarhaiguste ja suremuse riski.

Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; annustamissoovitusi ei ole veel kindlaks määratud. Amlodipiini manustamist tuleb seetõttu alustada annustamisvahemiku madalamast annusest ja ettevaatlik tuleb olla nii ravi alustamisel kui ka annuse suurendamisel. Raske maksakahjustuse korral võib olla vaja annust aeglaselt tiitrida ja patsiente hoolikalt jälgida..

Eakad

Eakatel patsientidel tuleb annuseid suurendada ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Neerupuudulikkus

Neerupuudulikkusega patsientidele võib amlodipiini manustada tavalises annuses. Amlodipiini kontsentratsiooni muutus plasmas ei ole seotud neerukahjustuse raskusastmega. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

Abiained

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Perindopriil

Vastunäidustatud kombinatsioonid (vt lõik 4.3)

Aliskireen

Suhkurtõve või neerukahjustusega patsientidel suureneb hüperkaleemia, neerufunktsiooni halvenemise ja kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse risk.

Sakubitriil/valsartaan

AKE-inhibiitorite kasutamine koos sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Sakubitriili/valsartaani ei tohi võtta enne 36 tunni möödumist pärast perindopriili viimast annust. Kui ravi sakubitriili/valsartaaniga katkestatakse, ei tohi ravi perindopriiliga alustada enne 36 tunni möödumist pärast sakubitriili/valsartaani viimast annust (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Kombinatsioonid, mida ei soovitata kasutada (vt lõik 4.4)

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi kahekordne blokaad

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a

ägeda neerupuudulikkuse) sagenemisega, võrreldes üheainsa RAAS-i toimiva toimeaine kasutamisega (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Estramustiin

Kõrvaltoimete riski suurenemine, nt angioneurootiline turse (angioödeem).

Ravimid, mis tekitavad hüperkaleemiat

Mõned ravimid või ravimite rühmad võivad suurendada hüperkaleemia esinemist: aliskireen, kaaliumisoolad, kaaliumi säästvad diureetikumid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptorite antagonistid, MSPVA-d, hepariinid, immunosuppressandid, nt tsüklosporiin või takroliimus, trimetoprim. Kombinatsioonid nende ravimitega suurendavad hüperkaleemia riski.

Trimetoprim, kotrimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool)

Ettevaatus on vajalik, kui perindopriili manustatakse koos teiste, seerumi kaaliumisisaldust suurendavate ravimitega, nt trimetoprim ja kotrimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool), sest trimetoprim toimib nagu kaaliumi säästev diureetikum, nt amiloriid (vt lõik 4.4).

Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt triamtereen, amiloriid), kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad

Kuigi seerumi kaaliumisisaldus jääb tavaliselt normi piiresse, võib mõnel perindopriiliga ravitud patsiendil tekkida hüperkaleemia, eriti kui esineb neerukahjustus (aditiivne hüperkaleemiline toime). Kaaliumi säästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamtereen või amiloriid), kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad võivad põhjustada seerumi kaaliumisisalduse märkimisväärset suurenemist. Järelikult ei ole perindopriili kombinatsioon eelmainitud ravimitega soovitatav. Kui kooskasutamine on näidustatud, tuleb neid ravimeid kasutada ettevaatlikult ja seerumi kaaliumisisaldust sageli jälgida.

Spironolaktooni kasutamise kohta südamepuudulikkuse ravis, vt allpool.

Liitium

Liitiumi ja AKE inhibiitorite koosmanustamisel on täheldatud seerumi liitiumisisalduse mööduvat tõusu ja toksilisust. Perindopriili manustamist koos liitiumiga ei soovitata, kuid kombineerimise vajadusel tuleb seerumi liitiumisisaldust hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Samaaegne kasutamine, mis nõuab erilist ettevaatust

Antidiabeetilised ravimid (insuliin, suukaudsed hüpopglükeemilised ravimid)

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

Baklofeen

Suurenenud antihüpertensiivne toime. Jälgida vererõhku ning kohandada vajadusel antihüpertensiivse ravimi annust.

Kaaliumi mitesäästvad diureetikumid

Diureetikume saavatel patsientidel, eriti vedeliku ja/või soolavaeguse korral, võib AKE inhibiitorravi alguses esineda ülemäärast vererõhu langust. Hüpotensiivset toimet saab vältida diureetikumravi lõpetades ning suurendades vedeliku või soola tarbimist enne ravi alustamist perindopriiliga, seda nii madalate kui suuremate annuste korral.

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

Diureetikumidega ravitava südame paispuudulikkuse korral tuleb AKE-inhibiitorravi alustada väga madalas annuses, võimalusel pärast vastava kaaliumi mitesäästva diureetikumi annuse vähendamist.

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

Kaaliumi säästvad diureetikumid (eplerenoon, spironolaktoon)

Spironolaktoon või eplerenoon annusevahemikus 12,5 mg kuni 50 mg ööpäevas ja AKE-inhibiitorid madalas annuses:

II kuni IV klassi südamepuudulikkuse (NYHA) ravis (väljutusfraktsioon <40%) ning eelneva AKE-inhibiitorravi 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 kreatineemia hoolikas jälgimine 1 kord nädalas ning edaspidi 1 kord kuus.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d), sealhulgas atsetüülsalitsüülhape ≥ 3 g ööpäevas
AKE inhibiitorite manustamisel samaaegselt mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (nt atsetüülsalitsüülhape põletikuvastase toimega annuste korral, COX-2 inhibiitorid ja mitte-selektiivsed MSPVA-d) võib väheneda antihüpertensiivne toime. Samuti võib AKE inhibiitorite ja MSPVA-de samaaegne kasutamine suurendada riski neerufunktsiooni halvenemiseks (sealhulgas akuutse neerupuudulikkuse teke) ja põhjustada vere kaaliumisisalduse tõusu, eriti eelneva kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel. Seda kombinatsiooni tuleks kasutada ettevaatusega, eriti eakatel. Patsiendid peaksid olema piisavalt hüdreeritud, samuti tuleks kaaluda neerufunktsiooni jälgimist pärast kombinatsioonravi alustamist ning regulaarselt ravi ajal.

Ratsekadotriil, mTOR inhibiitorid (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus)

AKE inhibiitorite samaaegne kasutamine ratsekadotriili ja mTOR inhibiitoritega (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) võib suurendada angioödeemi tekkimise risk (vt lõik 4.4).

Tsüklosporiin

AKE inhibiitorite kasutamine koos tsüklosporiiniga võib tekitada hüperkaleemiat. Soovitatav on seerumi kaaliumisisalduse jälgimine.

Hepariin

AKE inhibiitorite kasutamine koos hepariiniga võib tekitada hüperkaleemiat. Soovitatav on seerumi kaaliumisisalduse jälgimine.

Samaaegne kasutamine, mis nõuab mõningast ettevaatust

Antihüpertensiivsed ained ja vasodilataatorid

Nende ainete koosmanustamisel võib suurendada perindopriili hüpotensiivne toime. Nitroglütseriini ja teiste nitraatide või teiste vasodilataatorite koosmanustamine võib vererõhku veelgi alandada.

Gliptiinid (linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin)

Samaaegset AKE-inhibiitorravi saavatel patsientidel on gliptiini põhjustatud dipeptidüülpeptidaas IV (DPP-IV) vähenenud aktiivsuse tõttu suurenenud angioödeemi risk.

Tritsüklilised antidepressandid/antipsühhootikumid/anesteetikumid

Teatud anesteetikumide, tritsükliliste antidepressantide ja antipsühhootikumide koosmanustamine AKE inhibiitoritega võib põhjustada vererõhu langust (vt lõik 4.4).

Sümpatomimeetikumid

Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE inhibiitorite antihüpertensiivset toimet.

Kuld

Harva on teatatud nitritoidreaktsioonidest (sümptomiteks on näo punetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon) patsientidel, kes saavad ravi kullapreparaadi (naatriumaurotiomalaat) süstelahusega ja samaaegselt AKE inhibiitorravi sh perindopriili.

Amlodipiin

Teiste ravimite toimed amlodipiinile

CYP3A4 inhibiitorid

Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, seenevastased asoolid, makroliidid, nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini ekspositsiooni olulist suurenemist, mille tulemusel suureneb hüpotensiooni tekkerisk. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline ülekannet võib olla eakatel enam väljendunud. Seetõttu soovitatakse neid patsiente hoolikalt kliiniliselt jälgida ja vajadusel annust kohandada.

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.

Greipfruut ja greipfruudimahl

Amlodipiini koosmanustamine greipfruudi või greipfruudimahlaga ei ole soovitatav kuna greipfruut ja greipfruudimahl võivad samaaegsel manustamisel amlodipiini biosaadavust suurendada, põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist.

Dantroleen (infusioon)

Loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmia ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomulise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiin).

Amlodipiini toimed teistele ravimitele

Amlodipiini vererõhku langetav toime tugevdab teiste vererõhku langetavate ravimite toimet. Kliinilise koostoime uuringutes amlodipiiniga ei täheldatud olulisi muutusi atorvastatiini, digoksiini ega varfariini farmakokineetikas.

Takroliimus

Amlodipiiniga koosmanustamisel esineb risk takroliimuse sisalduse suurenemisele veres. Takroliimuse toksilisuse vältimiseks tuleb amlodipiini saavatel patsientidel, keda ravitakse takroliimusega, jälgida takroliimuse sisaldust veres ja vajaduse korral takroliimuse annust kohandada.

mTOR (imetajate rapamütsiinimärklauga) inhibiitorid

mTOR inhibiitorid, nt siroliimus, temsiroliimus ja everoliimus, on CYP3A substraadid. Amlodipiin on CYP3A nõrk inhibiitor. mTOR inhibiitoritega koosmanustamisel võib amlodipiin suurendada mTOR inhibiitorite ekspositsiooni.

Tsüklosporiin

Tsüklosporiini ja amlodipiini koostoimete uuringuid ei ole tervetel vabatahtlikel või muudes populatsioonides tehtud, välja arvatud neerusiirdamispatsientidel, kellel täheldati tsüklosporiini varieeruvat minimaalse kontsentratsiooni suurenemist (keskmiselt 0...40%). Kaaluda tuleb tsüklosporiinisalduse 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.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Arvestades selles ravimis sisalduvate toimeainete toimeid, ei soovitata Priamlo't raseduse esimesel trimestril kasutada. Kui rasedus on planeeritud või kinnitatud, tuleb niipea kui võimalik üle minna alternatiivsele ravile. Raseduse teisel ja kolmandal trimestril on Priamlo kasutamine vastunäidustatud.

Perindopriil

AKE inhibiitorite kasutamine raseduse esimesel trimestril ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). AKE inhibiitorite kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogiline tõendusmaterjal AKE inhibiitorite teratogeensuse riski kohta kasutamise korral raseduse esimesel trimestril ei ole lõplik, kuigi väikest riski suurenemist ei saa siiski välistada. Juhul kui ravi jätkamist AKE inhibiitoriga ei peeta esmavajalikuks, peavad rasestumist planeerivad patsiendid üle minema alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille raseduse ajal kasutamise ohutusprofiil on tõestatud. Kui rasedus on avastatud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega koheselt katkestada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi.

AKE inhibiitori kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril indutseerib teadaolevalt inimese lootetoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, oligohüdrarnion, koljuluude deformatsioon) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3). Kui AKE inhibiitorit on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, siis on soovitatav ultraheliga uurida neerufunktsiooni ja koljut. Imikuid, kelle emad on kasutanud AKE inhibiitoreid, peab hoolikalt jälgima hüpotensiooni tekke osas (vt ka lõigud 4.3 ja 4.4).

Amlodipiin

Amlodipiini kasutamise ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud.

Loomkatsete käigus täheldati reproduktiivset toksilisust kõrgete annuste kasutamisel (vt lõik 5.3). Kasutamine raseduse ajal on soovitatav vaid juhul, kui puudub ohutum alternatiiv ning kui haiguse ravimata jätmise kujutab emale ja lootele suuremat ohtu.

Imetamine

Amlodipiin eritub rinnapiima. Hinnanguliselt jääb imiku saadav annus ema annusega võrreldes kvartiilide vahemikku 3...7%, maksimaalselt 15%. Amlodipiini toime imikutele ei ole teada. Perindopriili eritumine rinnapiima ei ole teada. Seetõttu ei ole Priamlo kasutamine imetavatel naistel soovitatav. Otsus, kas jätkata/katkestada imetamine või kas jätkata/katkestada ravi Priamlo'ga, tuleb teha, arvestades imetamise kasulikkust lapsele ning amlodipiini ravi vajadust emale.

Fertiilsus

Perindopriil

Kliinilisi andmeid ei ole saadaval. On näidatud, et perindopriil ei mõjuta rottide spermatogeneesi või oogeneesi.

Amlodipiin

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatotsüütide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku toime kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati toimet isaslooma viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid Priamlo toimest autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. Kui Priamlo't võtval patsiendil tekib pearinglus, peavalu, väsimus või iiveldus, võib reaktsioonivõime olla halvenenud.

4.8 Kõrvaltoimed

Üksikkomponentide, amlodipiini ja perindopriili, kasutamisel eelnevalt teatatud kõrvaltoimed võivad potentsiaalselt olla ka Priamlo kasutamisel esinevateks kõrvaltoimeteks.

Perindopriil

Ohutusprofili kokkuvõte

Perindopriili ohutusprofiil on kooskõlas AKE inhibiitorite ohutusprofiiliga:

Kõige sagedamini on kliinilistes uuringutes ja perindopriili kasutamise jooksul teatatud järgmistest kõrvaltoimetest: pearinglus, peavalu, paresteesia, peapööritus, nägemishäired, tinnitus, hüpotensioon, köha, düspnoe, kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, düsgeusia, düspepsia, iiveldus, oksendamine, kihelus, lööve, lihaskrambid ja asteenia.

Kõrvaltoimete tabel

Perindopriili kliinilistes uuringutes ja/või turuletulekujärgse kasutamise ajal on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid, mis on reastatud 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).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Eosinofiilia
	Väga harv	Agranulotsütoos või pantsütopeenia, hemoglobiini ja hematokriti väärtuste langus, leukopeenia/neutropeenia, hemolüütiline aneemia patsientidel, kellel on kaasasündinud G-6PDH puudulikkus (vt lõik 4.4), trombotsütopeenia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Hüpoglükeemia (vt lõigud 4.4 ja 4.5), hüperkaleemia, mis on pärast ravi katkestamist pöörduv (vt lõik 4.4), hüponatreemia
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Meelelohäired, unehäired
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus, peavalu, paresteesia, vertiigo
	Aeg-ajalt*	Unisus, minestamine
	Väga harv	Segasus
Silma kahjustused	Sage	Nägemishäired
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Tinnitus
Südame häired	Aeg-ajalt*	Palpitatsioonid, tahhükardia
	Väga harv	Stenokardia (vt lõik 4.4), arütmia, müokardiinfarkt, mis võib kõrge riskiga patsientide puhul olla sekundaarne raskele hüpotensioonile (vt lõik 4.4)
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpotensioon (ja hüpotensiooniga seotud toimed)
	Aeg-ajalt*	Vaskuliit
	Väga harv	Insult, mis võib kõrge riskiga patsientide puhul olla sekundaarne raskele hüpotensioonile (vt lõik 4.4)
	Teadmata	Raynaud' fenomen
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Köha, hingeldus
	Aeg-ajalt	Bronhospasm
	Väga harv	Eosinofiilne pneumoonia, riniit
Seedetrakti häired	Sage	Kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, düsgeusia, düspepsia, iiveldus, oksendamine
	Aeg-ajalt	Suukuivus
	Väga harv	Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	Väga harv	Tsütolüütiline või kolestaatiline hepatiit (vt lõik 4.4)
Naha ja nahaaluskoe	Sage	Pruuritus, lööve

kahjustused	Aeg-ajalt*	Urtikaaria, näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, kõri ja/või neelu angioödeem (vt lõik 4.4), valgustundlikkusreaktsioonid, pemfigoid, hüperhidroos
	Harv	Psoriaasi ägenemine
	Väga harv	Multiformne erüteem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Lihaskrambid
	Aeg-ajalt*	Artralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Neerupuudulikkus
	Väga harv	Äge neerupuudulikkus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Erektsioonihäired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Asteenia
	Aeg-ajalt	Valu rindkeres, halb enesetunne, perifeersed tursed, palavik
Uuringud	Aeg-ajalt*	Vere urea sisalduse tõus, vere kreatiniini sisalduse tõus
	Harv	Bilirubiini sisalduse ja maksaensüümide aktiivsuse tõus veres
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Aeg-ajalt*	Kukkumine

* Esinemissageduse arvestamisel võeti aluseks kliiniliste uuringute käigus avastatud spontaansed kõrvaltoimed.

Kliinilised uuringud

Juhuslikult valitud perioodil EUROPA uuringus peeti arvestust vaid tõsiste kõrvaltoimete üle. Tõsised kõrvaltoimed ilmsid vaid vähestel patsientidel: 16 (0,3%) patsiendil 6122-st perindopriili saanutest ja 12 (0,2%) patsiendil 6107-st platseebot saanutest. Perindopriiliga ravi saanud patsientidest täheldati hüpotensiooni 6 patsiendil, angioödeemi 3 patsiendil ja järsku südameseiskust 1 patsiendil. Kõha, hüpotensiooni või teiste perindopriili talumatuse nähtude tõttu ravist loobunud patsientide arv oli perindopriilirühmas suurem kui platseeborühmas, vastavalt 6,0% (n=366) ja 2,1% (n=129).

Amlodipiin

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed ravi ajal on unisus, peavalu, südamepekslemine, nahaõhetus, kõhuvalu, iiveldus, pahkluu turse, tursed ja väsimus.

Kõrvaltoimete tabel

Amlodipiini kasutamisel esinenud ja teatatud kõrvaltoimete esinemissagedused on määratud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga harv	Leukotsütopeenia, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Väga harv	Allergilised reaktsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga harv	Hüperglükeemia
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Unetus, meeleolu muutused (sh ärevus),

		depressioon
	Harv	Segasus
Närvisüsteemi häired	Sage	Unisus, pearinglus, peavalu (eriti ravi alguses)
	Aeg-ajalt	Treemor, düsgeusia, minestus, hüpesteesia, paresteesia
	Väga harv	Hüpertoonია, perifeerne neuropaatia
	Teadmata	Ekstrapüramidaalsed häired
Silma kahjustused	Sage	Nägemishäired (sh diploopia)
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Tinnitus
Südame häired	Sage	Palpitatsioonid
	Aeg-ajalt	Arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendus)
	Väga harv	Müokardi infarkt
Vaskulaarsed häired	Sage	Nahaõhetus
	Aeg-ajalt	Hüpotensioon
	Väga harv	Vaskuliit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Düspnoe
	Aeg-ajalt	Kõha, riniit
Seedetrakti häired	Sage	Kõhuvalu, iiveldus, düspepsia, sooletegevuse muutused (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus)
	Aeg-ajalt	Oksendamine, suukuivus
	Väga harv	Pankreatiit, gastriit, igemete hüperplaasia
Maksa ja sapiteede häired	Väga harv	Hepatiit, ikterus, maksaensüümide aktiivsuse tõus*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Alopeetsia, purpur, nahavärvuse muutumine, liighigistamine, sügelus, lööve, eksanteem, nõgestõbi
	Väga harv	Angioödeem, multiformne erüteem, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödeem, valgustundlikkus
	Teadmata	Toksiline epidermaalne nekrolüüs
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Pahklude turse, lihaskrambid
	Aeg-ajalt	Artralgia, müalgia, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Urineerimishäire, noktuuria, sage urineerimine
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Impotentsus, günekomastia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Tursed
	Sage	Väsimus, jõuetus
	Aeg-ajalt	Valu rinnus, valu, haiglane enesetunne
Uuringud	Aeg-ajalt	Kehakaalu tõus, kehakaalu langus

*enamasti koos kolestaasiga.

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

Puuduvad andmed Priamlo üleannustamise kohta inimestel.

Sümptomid

Perindopriili üleannustamise kohta inimestel on andmed piiratud. AKE inhibiitorite üleannustamisega seotud sümptomite hulka võivad kuuluda hüpotensioon, tsirkulatoorne šokk, elektrolüütide häired, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, tahhükardia, palpitatsioonid, bradükardia, pearinglus, ärevus ja köha.

Amlodipiini üleannustamise kohta inimestel on andmed piiratud. Olemasolevad andmed on näidanud, et suur üleannustamine võib põhjustada ülemäärast perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalikku reflektorset tahhükardiat. On registreeritud märkimisväärsed ja tõenäoliselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni, sealhulgas surmaga lõppevat šokki.

Ravi

Soovitatav üleannustamise ravi on naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahuse intravenoosne infusioon. Üleannustamise tagajärjel tekkinud kliiniliselt oluline hüpotensioon vajab aktiivset kardiovaskulaarset tuge, sealhulgas pidevat südame ja respiratoorse funktsiooni jälgimist, jäsemete ülestõstmist ning tsirkuleeriva vedelikumahu ning uriinierituse jälgimist. Elulisi näitajaid, seerumi elektrolüütide ja kreatiini sisaldust tuleb pidevalt jälgida. Võimalusel võib kaaluda ravi ka angiotensiin II infusiooniga ja/või intravenoosete katehoolamiinidega. Ravile raskesti alluva bradükardia korral on näidustatud südamestimulaatori kasutamine. Veresooni ahendavate ainete manustamine võib aidata taastada soonte toonust ja vererõhku, kui nende kasutamine ei ole vastunäidustatud. Kasulik võib olla ka kaltsiumglükonaadi intravenoosne manustamine, kuna sel on vastupidine toime kaltsiumikanali blokaadile.

Mõningatel juhtudel võib kasu olla maoloputusest. On täheldatud, et aktiivsõe manustamine tervetele vabatahtlikele 2 tunni jooksul pärast 10 mg amlodipiini manustamist vähendas amlodipiini imendumist.

Perindopriili võib üldisest vereringest eemaldada hemodialüüsil. Kuna amlodipiin seondub valkudega suurel määral, ei anna dialüüsi tegemine tõenäoliselt mingit kasu (vt lõik4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained, angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kombinatsioonid, angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid ja kaltsiumikanali blokaatorid, ATC-kood: C09BB04

Priamlo's on kombineeritud kaks hüpertensiivse toimega ainet, mis üksteise toimet täiendava mehhanismiga kontrollivad essentsiaalse hüpertensiooniga patsientide vererõhku ja vähendavad koronaararterite haigusega patsientidel kliiniliste sündmuste riski: amlodipiin kuulub kaltsiumikanalite blokaatorite rühma ja perindopriil angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite rühma. Antud toimeainete kombineerimisel tekib aditiivne antihüpertensiivne efekt, vererõhu langus on suurem kui kummagi komponendi eraldi kasutamise korral.

Perindopriil

Perindopriil on angiotensiin I angiotensiin II-ks muutva ensüümi inhibiitor (angiotensiini konverteeriv ensüüm, AKE). Konverteeriv ensüüm ehk kinaas on eksopeptidaas, mis võimaldab muuta angiotensiin I vasokonstriktorseks angiotensiin II-ks, lagundades 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 ka bradükiniini suurema aktiivsuse ringlevates ja lokaalsetes kallikreiin-kiniini süsteemides (ja seega ka prostaglandiinisüsteemi 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 aktiivselt kõigi hüpertensiooni raskusastmete (kerge, mõõdukas, raske) korral; täheldatakse nii süstoolse kui diastoolse rõhu alanemist nii selili kui püstiasendis. Perindopriil vähendab perifeerset vaskulaarset vastupanu, alandades patoloogiliselt tõusnud vererõhku. Selle tagajärjel perifeerne verevool suureneb, kuid südame löögisagedus ei tõuse. Renaalne verevool reeglina suureneb, kuid glomerulaarfiltratsioon (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 ravimtolerantsuse tekketa. Ravi katkestamisega ei kaasne tagasilöögiefekte. Perindopriil vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat. Perindopriili vasodilatoorsed omadused inimesel on leidnud kinnitust. Perindopriil parandab suurte arterite elastsust ja vähendab veresoone keskkesta/valendiku suhet väikestes arterites. Abistav ravi tiasiiddiureetikumiga toob kaasa aditiivset tüüpi sünergia. Samuti vähendab AKE inhibiitori kombineerimine tiasiidiga diureetikumraviga tekkinud hüpokaleemia riski.

Stabiilse südame isheemiatõvega patsiendid

EUROPA uuring oli multitsentriline, rahvusvaheline, randomiseeritud, topeltpime, platseeboga kontrollitud kliiniline uuring, mis kestis 4 aastat. Kaksteist tuhat kakssada kaheksateist (12 218) üle 18 aasta vanust patsienti randomiseeriti 8 mg perindopriil-tert-butüülamiini (ekvivalentne 10 mg perindopriilarginiiniga) (n=6110) või platseebo rühma (n=6108). Uuringus osalenutel esinesid koronaararterite haiguse tunnused ilma südamepuudulikkuse kliiniliste sümptomiteta. Kõikidest patsientidest oli 90%-l olnud eelnev müokardiinfarkt ja/või tehtud pärgarterite revaskularisatsioon. Enamik patsiente sai uuringuravimit lisaks konventsionaalsele ravile, mille hulka kuulusid trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid, vere lipiidide sisaldust alandavad ravimid ja beetablokaatorid.

Peamine efektiivsuse hindamise kriteerium oli kombinatsioon kardiovaskulaarsest suremusest, mitteeluohlikust müokardiinfarktist ja/või edukalt ravitud südameseiskusest. Ravi perindopriil-tert-butüülamiiniga annuses 8 mg ööpäevas (ekvivalentne 10 mg perindopriilarginiiniga) andis märkimisväärse esmase tulemusnäitaja vähenemise 1,9% (suhteline risk vähenes 20%, 95%CI [9,4; 28,6], $p < 0,001$). Müokardiinfarkti ja/või revaskularisatsiooni anamneesiga patsientide puhul vähenes platseeboga võrreldes esmane lõpptulemus 2,2% ja vastav risk 22,4% (95%CI [12,0; 31,6], $p < 0,001$).

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and *i*n combination with *R*amipril *G*lobal *E*ndpoint *T*rial) ja VA NEPHRON-D (*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 monoteraapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile AKE inhibiitori või angiotensiin II retseptori antagonistiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonekonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonekonnaga 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.

Lapsed

Perindopriili ohutust ja efektiivsust ei ole lastel ja alla 18-aastastel noorukitel uuritud.

Avatud mittevõrdlevas kliinilises uuringus 62-l hüpertensiivsel lapsel vanuses 2 kuni 15 aastat glomerulaarfiltratsiooni määraga $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, said patsiendid perindopriili keskmises annuses 0,07 mg/kg kohta. Annus määrati individuaalselt vastavalt patsiendi profiilile ja vererõhu vastusele kuni maksimaalselt 0,135 mg/kg kohta ööpäevas.

59 patsienti osalesid uuringus 3 kuud, 36 patsienti läbisid uuringu pika perioodi, st neid jälgiti lähemalt 24 kuu jooksul (keskmine uuringu kestus 44 kuud).

Patsientidel, keda eelnevalt raviti teiste antihüpertensiivsete ravimitega, püsis süstoolne ja diastoolne vererõhk stabiilsena alates kaasamisest kuni viimase hindamiseni, eelneva ravita patsientidel see langes.

Rohkem kui 75%-l lastest oli süstoolne ja diastoolne vererõhk alla 95. protsentiili viimasel hindamisel. Ohutus vastas perindopriili teadaolevale ohutusprofiilile.

Amlodipiin

Amlodipiin on dihidropüridiini rühma kuuluv kaltsiumiioonide sisenemisinhibiitor (aeglase kanali blokaator või kaltsiumiioonide antagonist), mis takistab kaltsiumiioonide transmembraanset transporti südame ja veresoonte silelihasrakkudesse.

Amlodipiini vererõhku alandav toime on tingitud veresoonte seinte silelihaste otsesest lõõgastamisest. Täpne mehhanism, kuidas amlodipiin leevendab stenokardiat, ei ole veel täielikult välja selgitatud, kuid on teada, et ta alandab kogu isheemilist koormust kahel järgneval viisil:

- 1) amlodipiin laiendab perifeerseid arterioole ning seeläbi alandab perifeerset resistentsust (järelkoormus), mille vastu süda pidevalt töötab. Kuna südame lõõgisagedus jääb samaks, väheneb alanenud koormusega südames energiatarbimine ning hapnikuvajadus.
- 2) amlodipiini toimemehhanism hõlmab tõenäoliselt ka peamiste koronaarterite ja -arterioolide laiendamist, seda nii normaalsetes kui ka isheemilistes piirkondades. Veresoonte laienemine suurendab südamelihase hapnikuvarustust koronaarterite spasmiga patsientidel (Prinzmetali või variantne stenokardia).

Hüpertooniahaigetel tagab amlodipiini ühekordne ööpäevane annus vererõhu languse kliiniliselt olulisel määral nii lamavas kui seisvas asendis 24 tunni vältel. Kuna preparaadi toime algab aeglaselt, ei ole amlodipiin näidustatud ägeda hüpertensiooni raviks.

Stenokardia korral pikendab amlodipiini ühekordne manustamine ööpäevane patsiendi üldist kehalise koormuse aega, stenokardia algusaega ja ST-segmeni 1 mm depressiooni tekke aega ning vähendab nii stenokardiahoogude sagedust kui ka nitroglütseriini kasutamise vajadust.

Amlodipiini kasutamisel ei ole täheldatud metaboolseid kõrvaltoimeid ega muutusi plasmalipiidide osas, mistõttu sobib kasutamiseks ka haigetele, kes põevad astmat, diabeeti või podagrat.

Koronaarterite haigusega patsiendid (CAD, coronary artery disease)

Amlodipiini efektiivsust kliiniliste juhtude ennetamisel koronaarterite haigusega patsientidel hinnati sõltumatus, mitmekesuselises, randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus 1997 patsiendil; amlodipiini vs enalapriili võrdlus, et piirata tromboosi esinemist (*Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT*). Nendest patsientidest said 663 ravi amlodipiiniga annuses 5...10 mg, 673 patsienti said enalapriili annuses 10...20 mg ning 655 patsienti said platseebot; lisaks said nad 2 aastal jooksul standardravi statiinidega, beetablokaatoritega, diureetikumidega ja aspiriiniga. Efektiivsuse peamised tulemused on esitatud tabelis 1. Tulemused näitavad, et ravi amlodipiiniga koronaarterite haigusega patsientidel saab seostada väiksema hospitaliseerimise arvuga stenokardia ja revaskulariseerimisprotseduuride tõttu.

Kasutamine koronaararterite haigusega patsientidel

Tabel 1. Oluliste kliiniliste tulemuste juhud CAMELOT uuringus

Tulemused	Kardiovaskulaarsete juhtude määr Arv (%)			Riskisuhe (95% CI)	P-väärtus
	Amlopidiin	Platseebo	Enalapriil		
Esmane tulemusnäitaja					
Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54...0,88)	0,003
Individaalsed juhud					
Koronaaride revaskularisatsioon	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54...0,98)	0,03
Hospitaliseerimine stenokardia tõttu	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41...0,82)	0,002
Mitte-letaalne MI	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37...1,46)	0,37
Insult või TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19...1,32)	0,15
Kardiovaskulaarne surm	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48...12,7)	0,27
Hospitaliseerimine südame paispuudulikkuse tõttu	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14...2,47)	0,46
Elustamist vajav südameseiskus	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Perifeerse vaskulaarse haiguse uued hood	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50...13,4)	0,24

Lühendid: CI - usaldusintervall; MI - müokardiinfarkt; TIA – transitoorne isheemiline atakk.

Südameinfarkti ennetava ravi uuring (ALLHAT)

Randomiseeritud topeltpime haigestumuse-suremuse uuring ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) viidi läbi eesmärgiga võrrelda amlodipiini 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) ning lisinopriili 10...40 mg ööpäevas (AKE inhibiitor) kerge kuni mõõduka hüpertensiooni korral esimese rea ravimina, mida manustati koos tiasiiddiureetikum kloortalidooniga 12,5...25 mg ööpäevas.

Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiivset patsienti vanuses ≥ 55 aastat ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aasta jooksul. Neil patsientidel oli vähemalt üks südame isheemiatõve (CHD) lisariskifaktor, mille hulka kuuluvad: eelnev müokardiinfarkt või insult > 6 kuud enne uuringusse kaasamist või dokumenteeritud muu ateroskleroosiline südameveresoonehaigus (CVD) (kokku 51,5%), 2. tüüpi diabeet (36,1%), HDL-C <35 mg/dl (11,6%), elektrokardiogrammi või ehokardiograafia alusel diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofia (20,9%), suitsetamine käesoleval hetkel (21,9%).

Primaarseks tulemusnäitajaks oli kombinatsioon fataalse CHD või mittefataalse müokardiinfarktiga. Esmased tulemusnäitajad amlodipiini ja kloortalidooni grupis ei erinenud üksteisest oluliselt: RR 0,98 (95% CI(0,90...1,07), p=0,65). Sekundaarsete tulemusnäitajate hulgas oli südamepuudulikkuse (kombineeritud kardiovaskulaarse tulemusnäitaja komponent) juhtude arv tunduvalt kõrgem amlodipiini grupis võrreldes kloortalidooni grupiga (10,2% vs 7,7%; RR 1,38 (95% CI [1,25...1.52] p<0,001)). Siiski ei esinenud amlodipiini ning kloortalidooni ravigruppide vahel üldsuremuse erinevust. RR 0,96 (95% CI [0,89...1,02] p=0,20).

Kasutamine lastel (6-aastased ja vanemad)

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

Amlodipiini pikaajast mõju laste kasvule, puberteedile ja üldisele arengule ei ole uuritud. Lapseea amlodipiini ravi pikaajane tõhusus kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse vähendamisel hilisemas täiskasvanueas ei ole tõestatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Perindopriil

Imendumine/jaotumine

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

Biotransformatsioon/eritumine

Perindopriil on eelravim. 27% manustatud ravimist jõuab vereringesse selle aktiivse metaboliidi perindopriilina. Lisaks aktiivsele perindopriilile tekib veel 5 inaktiivset metaboliiti.

Perindopriilaadi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 3...4 tunni jooksul.

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

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

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

Perindopriilaadi kliirens dialüüsil on 70 ml/min.

Lineaarsus/mitte-lineaarsus

Perindopriili ja tema plasmaekspositsiooni vahel on näidatud lineaarsust.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Tsirroosipatsientidel on perindopriili kineetika muutunud: lätemolekuli maksakliirens on vähenenud poole võrra. Moodustunud perindopriilaadi kogus ei ole siiski vähenenud ning seetõttu ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neerukahjustus ja eakad

Perindopriilaadi eritumine on vähenenud eakatel ning samuti südame- või neerupuudulikkusega patsientidel. Neerupuudulikkuse korral on annuse kohandamine soovitatav, olenevalt kahjustuse astmest (kreatiniini kliirens).

Lapsed

Perindopriili efektiivsus ja ohutus ei ole lastel ja noorukitel tõestatud.

Amlodipiin

Imendumine/jaotumine

Amlodipiin imendub terapeutilistes annustes pärast suukaudset manustamist hästi ja maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 6...12 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringutes on näidatud, et ligikaudu 97,5% ringlevast amlodipiinist on seotud plasmavalkudega.

Toiduga koos manustamine ei mõjuta amlodipiini biosaadavust.

Biotransformatsioon/eritumine

Lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 35...50 tundi ning see on kooskõlas ühekordse annustamisega ööpäevas. Amlodipiin metaboliseeritakse ulatuslikult maksas inaktiivseteks metaboliitideks. Uriiniga eritub 10% amlodipiini muutumatu kujul ning 60% metaboliitidena. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

Patsientide erirühmad

Maksakahjustus

Amlodipiini kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on väga vähe kliinilisi andmeid. Maksapuudulikkusega patsientidel on amlodipiini kliirens vähenenud, mistõttu poolväärtusaeg pikeneb ja AUC suureneb ligikaudu 40...60%.

Neerukahjustus ja eakad

Muutused amlodipiini plasmakontsentratsioonis ei ole korrelatsioonis neerukahjustuse astmega. Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg on nii eakatel kui noorematel patsientidel sarnane. Eakatel patsientidel võib hakata kliirens vähenema, mistõttu võib suurendada AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaeg. Südame paispuudulikkusega patsientidel erinevates uuritud vanusegruppides olid AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja tõusu tulemused vastavuses oodatuga.

Lapsed

74-l hüpertensiivsel lapsel vanuses 1...17 aastat (34 patsienti vanuses 6...12 aastat ja 28 patsienti vanuses 13...17 aastat) viidi läbi populatsiooni farmakokineetiline uuring amlodipiini annustega vahemikus 1,25 mg kuni 20 mg üks või kaks korda ööpäevas. Lastel vanuses 6...12 aastat ja noorukitel vanuses 13...17 aastat 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. Indiviidide vahel täheldati ravimi ekspositsiooni osas suuri erinevusi. Andmed alla 6-aastaste laste kohta on piiratud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Perindopriil

Reproduktsioonitoksilisus

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.

Fertiilsus

Rottidel ei täheldatud annustes, mis ületasid kuni 30 korda (mg/kg) või 6 korda (mg/kg) inimesel soovitatavad maksimaalsed kliinilised perindopriili annused, toimet reproduktiivsusele või fertiilsusele isasloomal spermatogeneesi või emasloomal munaraku arengu või tiinuse ajal.

Kartsinogeensus, mutageensus ja organtoksilisus

In vitro ega *in vivo* uuringutes ei täheldatud mutageensust. Pikaajalistes katsetes hiirte ja rottidega ei täheldatud kartsinogeensust. Suukaudse manustamise korduvtoksilisuseuuringutes (rotid ja ahvid) olid sihtorganiks neerud, kahjustus oli pöörduv.

Amlodipiin

Reproduktsioonitoksilisus

Reproduktsiooni uuringud rottidel ja hiirtel näitasid, et ligikaudu 50 korda suurema annuse manustamisel inimese maksimaalsest soovituslikust annusest mg/kg kohta, pikenes tiinus- ning poegimisaeg ning vähenes poegade elulemus.

Fertiilsuse kahjustus

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, küpsete spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.

Kartsinogeensus ja mutageensus

Kahe aasta vältel toiduga amlodipiini (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg/päevas) saanud 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,
kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat,
naatriumkroskarmelloos,
veevaba kolloidne ränidioksiid,
magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA/Al/PVC/Al blister, kartongkarp.

Priamlo 4 mg/5 mg: pakendid sisaldavad 10, 15, 30 või 90 tabletti.

Priamlo 8 mg/5 mg ja 8 mg/10 mg: pakendid sisaldavad 30 või 90 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Praha 10
Dolní Měcholupy
Tšehhi

8. MÜÜGILOA NUMBRID

4 mg/5 mg: 877015

8 mg/5 mg: 877215

8 mg/10 mg: 877115

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02.07.2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.11.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

november 2020