

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Coveram, 5 mg/5 mg tabletid  
Coveram, 5 mg/10 mg tabletid  
Coveram, 10 mg/5 mg tabletid  
Coveram, 10 mg/10 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

5 mg/5 mg:

Üks tablett sisaldab 3,395 mg perindopriili, mis vastab 5 mg-le perindopriilarginiinile ja 6,935 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 5 mg-le amlodipiinile.

5 mg/10 mg:

Üks tablett sisaldab 3,395 mg perindopriili, mis vastab 5 mg-le perindopriilarginiinile ja 13,870 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 10 mg-le amlodipiinile.

10 mg/5 mg:

Üks tablett sisaldab 6,790 mg perindopriili, mis vastab 10 mg-le perindopriilarginiinile ja 6,935 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 5 mg-le amlodipiinile.

10 mg/10 mg:

Üks tablett sisaldab 6,790 mg perindopriili, mis vastab 10 mg-le perindopriilarginiinile ja 13,870 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 10 mg-le amlodipiinile.


INN. *Perindoprilum, amlodipinum*.


Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat.


Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.


### 3. RAVIMVORM

Tablett.

5 mg/5 mg: Valge, pikliku kujuga, 8,5 mm pikkuse ja 4,5 mm laiusega tablett, mille ühele poolele on pressitud 5/5 ja teisele poolele .

5 mg/10 mg: Valge, ruudukujuline 8 mm pikkuse ja 8 mm laiusega tablett, mille ühele poolele on pressitud 5/10 ja teisele poolele .

10 mg/5 mg: Valge, kolmnurkse kujuga tablett mõõtudega 9,5 mm x 8,8 mm x 8,8 mm, mille ühele poolele on pressitud 10/5 ja teisele poolele .

10 mg/10 mg: Valge, ümara kujuga tablett diameetriga 8,5 mm, mille ühele poolele on pressitud 10/10 ja teisele poolele .

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

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

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine

Suukaudne.

1 tablett ööpäevas ühe annusena, eelistatult hommikul enne sööki.

Ravi alustamiseks ei ole fikseeritud annusega kombinatsioonravim sobiv.

Kui annustamise muutmine on vajalik, siis võib muuta Coveram'i annust või kaaluda individuaalset tiitrimist vaba kombinatsiooniga.

### Eripopulatsioonid

#### *Neerukahjustus ja eakad (vt lõigud 4.4 ja 5.2)*

Eakatel ja neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on perindopriilaadi eliminatsioon vähenenud. Seega peaks tavapärane meditsiiniline läbivaatus hõlmama sagedast kreatiniini- ja kaaliumitaseme jälgimist.

Coveram'i võib manustada patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on suurem kui 60 ml/min ja see ei ole sobilik patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on väiksem kui 60 ml/min. Nendel patsientidel soovitatakse toimeainete individuaalse annuse eraldi tiitrimist.

Amlodipiini samade annuste kasutamine nii noortel kui eakatel on võrdselt hästi talutav. Eakatel on soovitatav kasutada tavapärasest annustamisskeemi, kuid annuse suurendamisel tuleb olla ettevaatlik. Muutused amlodipiini plasma kontsentratsioonides ei ole seotud neerufunktsiooni kahjustuse raskusastmega. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

#### *Maksakahjustus (vt lõigud 4.4 ja 5.2)*

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

### *Lapsed*

Coveram'i ei tohi kasutada lastel ja noorukitel, kuna perindopriili ja amlodipiini efektiivsust ja taluvust (kombinatsioonis) ei ole lastel ja noorukitel tõestatud.

## 4.3 Vastunäidustused

### *Perindopriiliga seotud:*

- Ülitundlikkus toimeaine või teiste AKE inhibiitorite suhtes.
- Anamneesis AKE inhibiitori kasutamisel tekkinud angioödeem.
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem.
- Raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6).
- Coveram'i samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega suhkurtõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).
- Samaaegne kasutamine sakubitriili/valsartaaniga. Coveram'i ei tohi võtta enne 36 tunni möödumist pärast sakubitriili/valsartaani viimast annust (vt lõigud 4.4 ja 4.5).
- Kehavälised ravimeetodid, mistõttu on tekkinud vere kokkupuude negatiivselt laetud pindadega (vt lõik 4.5).
- Märkimisväärne bilateraalne neeruarterite stenoos või unilateraalne stenoos üheainsa neeru olemasolul (vt lõik 4.4).

#### *Amlodipiiniga seotud:*

- Raske hüpotensioon.
- Ülitundlikkus toimeaine või dihidropüridiini derivaatide suhtes.
- Šokk, sh kardiogeenne šokk.
- Vasaku vatsakese väljavoolu takistus (nt kõrge raskusastmega aordistenoos).
- Hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardi infarkti.

#### *Coveram'iga seotud:*

Kõik ülalpool toodud vastunäidustused, mis on seotud ühega toimeainetest, on kohaldatavad ka fikseeritud kombinatsioonpreparaadile Coveram.

- Ülitundlikkus lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

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

#### Perindopriiliga seotud

##### Hoiatused

##### *Ülitundlikkus/angioödeem*

AKE inhibiitoritega, sealhulgas perindopriiliga, ravi saavatel patsientidel on harva teatatud näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, häälepaelte ja/või kõri angioödeemi tekkest (vt lõik 4.8). See võib tekkida ükskõik millal ravi ajal. Sellistel juhtudel tuleb ravi Coveram'iga koheselt katkestada ja jälgida patsienti kuni sümptomite täieliku taandumiseni. Juhtudel, mil turse piirneb näo ja huultega, taandub see tavaliselt ilma ravita, kuigi antihistamiinikumide kasutamine leevendab neid sümptomeid.

Angioödeem, mis on seotud kõritursegaga, võib osutada fataalseks. Juhul kui turse haarab keele, häälepaelad või kõri ning võib tekkida hingamistakistus, tuleb otsekohe anda esmaabi. See hõlmab adrenaliini manustamist ja/või hingamisteede hoidmist avatuna. Patsient peab jääma pideva arstliku järelevalve alla kuni sümptomite täieliku taandumiseni.

Kui anamneesis on esinenud angioödeemi, mis ei ole seotud AKE inhibiitoriga, siis on suurem tõenäosus angioödeemi tekkeks ravi ajal AKE inhibiitoritega (vt lõik 4.3).

Intestinaalsest angioödeemist on AKE inhibiitoritega ravi saavatel patsientidel teatatud harva. Neil patsientidel on esinenud ülakõhu valu (iivelduse või oksendamisega või ilma selleta); mõnedel juhtudel ei eelnenud sellele näo angioödeemi ja C1-esteraasi tase oli normaalne. Angioödeem diagnoositi ülakõhu CT uuringu, ultraheli või kirurgilise protseduuri käigus ja sümptomid kadusid peale AKE inhibiitorite kasutamise lõpetamist. AKE inhibiitoritega ravi saavatel patsientidel, kellel ilmneb ülakõhu valu, peab arvestama intestinaalse angioödeemi diferentsiaaldiagnoosiga (vt lõik 4.8.).

Perindopriili kasutamine kombinatsioonis sakubitriili/valsartaaniga on vastunäidustatud angioödeemi suurenenud riski tõttu (vt lõik 4.3). Sakubitriili/valsartaani ei tohi võtta enne 36 tunni möödumist pärast perindopriili viimast annust. Kui ravi sakubitriili/valsartaaniga katkestatakse, ei tohi perindopriili võtta enne 36 tunni möödumist pärast sakubitriili/valsartaani viimast annust (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

AKE-inhibiitorite samaaegne kasutamine koos NEP-inhibiitoritega (nt ratsekadotriil), mTOR inhibiitoritega (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja gliptiinidega (nt linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin) võib suurendada riski angioödeemi tekkeks (nt hingamisteede või keele turse koos hingamiskahjustusega või ilma) (vt lõik 4.5). Tuleb olla ettevaatlik ravi alustamisel ratsekadotriiliga, mTOR inhibiitoritega (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja gliptiinidega (nt linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin) patsientidel, kes juba võtavad AKE-inhibiitoreid.

### *Anafülaktoidsed reaktsioonid madala tihedusega lipoproteiin (LDL)-afereesi ajal*

Harva on teatatud eluohtlikest anafülaktoidsetest reaktsioonidest patsientidel, kellel on läbi viidud madala tihedusega lipoproteiin (LDL)-aferees dekstraansulfaadiga. Reaktsioone saab vältida AKE inhibiitorravi ajutise katkestamisega enne igat afereesi.

### *Anafülaktoidsed reaktsioonid desensibiliseeriva ravi ajal*

On andmeid anafülaktoidsete reaktsioonide kohta patsientidel, kes saavad AKE inhibiitorravi ajal desensibiliseerivat ravi (nt kiletiivaliste mürgiga). Samadel patsientidel ei tekkinud neid reaktsioone, kui ravi AKE inhibiitoriga ajutiselt katkestati, kuid tekkisid uuesti tähelepanuta jätmisel.

### *Neutropeenia/agranulotsütoos/trombotsütopeenia/aneemia*

AKE inhibiitorravi saavatel patsientidel on esinenud neutropeeniat/agranulotsütoosi, trombotsütopeeniat ja aneemiat. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kellel ei ole muid komplikatsioone, esineb neutropeeniat harva. Perindopriili tuleb kasutada äärmise ettevaatlikusega veresoonte kollageenhaiguse, immuunosuppressantravi, allopurinool- või prokaiinamiidravi või nende komplitseerivate tegurite kombinatsiooni korral, eriti eelneva teadaoleva neerupuudulikkuse 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 infektsiooninähist (nt valus kurk, palavik).

### *Renovaskulaarne hüpertensioon*

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

### *Reniin-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.

### *Primaarne aldosteronism*

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

### *Rasedus*

Ravi AKE inhibiitoritega ei tohi alustada raseduse ajal. Juhul kui ravi 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).

### *Ettevaatusabinõud ravimi kasutamisel*

#### *Hüpotensioon*

AKE inhibiitorid võivad põhjustada ülemäärast vererõhu langust. Sümptomaatiline hüpotensioon esineb mittekompitseeritud kõrgvererõhuhaigetel harva ning võib tõenäolisemalt esineda patsientidel, kellel on tekkinud vedelikuvaegus pärast diureetikumravi, soolavaba dieeti, dialüüsi, kõhulahtisust või oksendamist, või kellel on raske reniinsõltuv hüpertensioon (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Sümptomaatilise hüpotensiooni kõrge tekkeriskiga patsientidel tuleb ravi ajal Coveram'iga pidevalt kontrollida vererõhku, neerufunktsiooni ning seerumi kaaliumitaset.

Südame isheemiatõve või tserebrovaskulaarse puudulikkusega patsientide korral, kellel võib liigne vererõhu langus põhjustada müokardi või tserebrovaskulaarset infarkti, tuleb arvestada samade hoiatustega.

Kui vererõhk langeb, tuleb haige asetada selili lamama ja vajadusel tuleb manustada intravenoosselt naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahust. Mõõduva hüpotensiooni teke pärast algannuse manustamist ei ole vastunäidustuseks edasiste annuste manustamisel ning seda võib probleemideta teha juba siis kui vererõhk on taastunud pärast intravenoosse lahuse manustamist.

#### *Aordi- ja mitraalklapi stenoos/hüpertroofiline kardiomiopaatia*

Nagu teistegi AKE inhibiitorite puhul, tuleb perindopriili manustada ettevaatusega mitraalklapi stenoosi ja vasaku vatsakese väljavoolu takistuse, näiteks aordistenoosi või hüpertroofilise kardiomiopaatia korral.

#### *Neerukahjustus*

Neerufunktsiooni kahjustuse juhtudel (kreatiniini kliirens < 60 ml/min) soovitatakse individuaalset monokomponentide annuse tiitrimist (vt lõik 4.2).

Rutiinne kaaliumi- ja kreatiniini sisalduse kontroll kuulub neerufunktsiooni kahjustusega patsientide puhul tavalise ravipraktika juurde (vt lõik 4.8).

Uni- või bilateraalse neeruarteri stenoosiga patsientidel, keda on ravitud AKE inhibiitoritega, on täheldatud uurea ja kreatiniini sisalduse tõusu veres, mis taandub pärast ravi lõpetamist. See on eriti tõenäoline neerupuudulikkusega patsientidel. Kui sellele lisandub renovaskulaarne hüpertensioon, siis on suurenenud risk raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks. Mõnedel eelneva neeruhaiguseta hüpertensiivsetel patsientidel on tõusnud uurea- ja kreatiniini sisaldus veres, mis on tavaliselt tagasihoidlik ja mõõduva iseloomuga, eriti kui perindopriili on manustatud koos diureetikumiga. See on eriti tõenäoline eelnevalt esinenud neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

#### *Maksapuudulikkus*

AKE inhibiitoreid on harva seostatud sündroomiga, mis algab kolestaatilise ikterusega ja progresseerub fulminantseks maksanekroosiks, mis võib (mõnikord) lõppeda surmaga. Selle sündroomi mehhanism ei ole teada. AKE inhibiitoreid saavad patsiendid, kellel areneb ikterus või tõuseb märkimisväärselt maksaensüümide väärtus, peavad lõpetama ravi AKE inhibiitoriga ja saama vastavat meditsiinilist abi (vt lõik 4.8).

#### *Rass*

Võrreldes valge rassiga põhjustavad AKE inhibiitorid angioödeemi suurema tõenäosusega mustanahalistel patsientidel.

Nagu teistelgi AKE inhibiitoritel, võib võrreldes valge rassiga perindopriili vererõhku alandav toime olla väiksem mustanahalistel patsientidel, tõenäoliselt madalama reniinisalduse suurema esinemissageduse tõttu mustanahaliste hüpertoonikute populatsioonis.

#### *Kõha*

AKE inhibiitorravi ajal võib esineda kõha. Kõha on mitteproduktiivne ja kuiv, mis kaob pärast ravi katkestamist. AKE inhibiitoritest indutseeritud kõha tuleb käsitleda osana kõha diferentsiaaldiagnostikas.

#### *Kirurgia/anesteesia*

Ulatuslike operatsioonide või anesteesia ajal, mida viiakse läbi ainetega, mis võivad põhjustada hüpotensiivset šokki, võib Coveram blokeerida angiotensiin II moodustumist, mis mõjutab omakorda

reniini vabastamist. Ravi tuleb katkestada üks päev enne operatsiooni. Kui tekib oletatavasti selle mehhanismi järgi hüpotensioon, tuleb tagada organismi piisav vedelikumaht.

### *Hüperkaleemia*

Ravi ajal AKE inhibiitoritega, sealhulgas perindopriiliga, on mõnedel patsientidel esinenud seerumi kaaliumisisalduse tõusu; AKE-inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, kuna nad inhibeerivad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel ei ole see toime tavaliselt oluline. Hüperkaleemia riskifaktorid on neerupuudulikkus, langenud neerufunktsioon, vanus (> 70 aasta), *diabetes mellitus*, sellega seonduvad 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, kotrimoksasool, mida teatakse ka kui trimetoprim/sulfametoksasool) ning 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. AKE-inhibiitorid saavatel patsientidel tuleb kaaliumit säästvaid diureetikume ja angiotensiini retseptorite blokaatoreid kasutada ettevaatusega ning jälgida tuleb vere kaaliumisisaldust ja neerufunktsiooni. 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 glükoositaset (vt lõik 4.5).

### Amlodipiiniga seotud

#### *Ettevaatusabinõud ravimi kasutamisel*

Amlodipiini ohutus ja efektiivsus hüpertensiivse kriisi puhul ei ole tõestatud.

### *Südamepuudulikkus*

Südamepuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Pikaajalises platseebokontrollitud uuringus, mis viidi läbi raske südamepuudulikkusega patsientidel (NYHA III ja IV klass), oli teatatud kopsuödeemi juhtude arv kõrgem amlodipiini grupis kui platseebogrupis (vt lõik 5.1). Kaltsiumikanali blokaatoreid, sealhulgas amlodipiini, tuleb kasutada ettevaatusega südame paispuudulikkusega patsientidel, kuna need võivad suurendada tulevaste kardiovaskulaarsete juhtude ja suremuse riski.

### *Maksakahjustus*

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

### *Eakad*

Eakatel peab annuse suurendamine toimuma ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

### *Neerupuudulikkus*

Sellistel patsientidel võib amlodipiini kasutada tavalistes annustes. Muutused amlodipiini plasmakontsentratsioonides ei ole seotud neerufunktsiooni kahjustuse raskusastmega. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

## Coveram'iga seotud

Kõik eelpool toodud hoiatused mõlema toimeaine kohta, on kohaldatavad ka fikseeritud kombinatsioonpreparaadile Coveram.

### Ettevaatusabinõud ravimi kasutamisel

#### *Abiained*

Ravimi laktoosisisalduse tõttu ei tohi harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga või täieliku laktaasipuudulikkusega patsiendid seda ravimit võtta.

#### *Koostoimed*

Coveram'i ei soovitata kasutada samaaegselt liitiumi, kaaliumisäästvate ravimite või kaaliumilisandite ega dantroleeniga (vt lõik 4.5).

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

### Perindopriiliga seotud

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

### Angioödeemi tekkeriski suurendavad ravimid

AKE-inhibiitorite samaaegne 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. Perindopriili ei tohi võtta enne 36 tunni möödumist pärast sakubitriili/valsartaani viimast annust (vt lõigud 4.3 ja 4.4). AKE-inhibiitorite samaaegne kasutamine koos ratsekadotriiliga, mTOR inhibiitoritega (nt siroliimus, everoliimus, temsiroliimus) ja gliptiinidega (nt linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin) võib suurendada riski angioödeemi tekkeks (vt lõik 4.4).

### Hüperkaleemiat indutseerivad ravimid

Kuigi vere kaaliumisisaldus jääb tavaliselt normi piiridesse, võib mõnedel Coveram'iga ravi saavatel patsientidel tekkida hüperkaleemia. Mõned ravimid või ravimirühmad võivad suurendada hüperkaleemia tekkeriski: aliskireen, kaaliumisoolad, kaaliumisäästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamteren või amiloriid), AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, MSPVA-d, hepariinid, immunosupressandid, nagu tsüklosporiin või takroliimus, trimetoprim ja kotrimoksasool (trimetoprim/sulfametoksasool), kuna trimetoprim toimib teadaolevalt sarnaselt kaaliumit säästva diureetikumiga, nagu amiloriid. Nende ravimite kombinatsioonid suurendavad hüperkaleemia riski. Seega, Coveram'i kasutamine kombinatsioonis eelpool mainitud ravimitega ei ole soovitatav. Kui samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb neid kasutada ettevaatusega ning regulaarselt kontrollida vere kaaliumisisaldust.

### Samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3)

#### *Aliskireen:*

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

#### *Kehavälised ravimeetodid:*

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

*Kombinatsioonid mida ei soovitata kasutada (vt lõik 4.4)*

*Aliskireen:*

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

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

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

*Estramustiin:*

Suurenenud risk kõrvaltoimete, nt angioneurootilise turse (angioödeem) tekkeks.

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

Hüperkaleemia (potentsiaalselt letaalne), eriti koos neerukahjustusega (aditiivne hüperkaleemiline toime). Perindopriili kasutamine koos eelpool mainitud ravimitega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Kui samaaegne manustamine on sellest hoolimata näidustatud, tuleb seda teha ettevaatusega ja kontrollides sageli seerumi kaaliumisisaldust. Spironolaktooni kasutamist südamepuudulikkuse korral, vt lõik allpool.

*Liitium:*

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

*Kombinatsioonid, mis nõuavad erilist hoolikust*

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

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

*Kaaliumi mittesäästvad diureetikumid:*

Diureetikume saavatel patsientidel, eriti neil, kellel on vedeliku ja/või soolade puudus, võib pärast ravi alustamist AKE-inhibiitoritega tekkida üleliigne vererõhu langus. Hüpotensiivset toimet saab vähendada, lõpetades eelnevalt ravi diureetikumidega, suurendades vedeliku või soolade tarbimist enne ravi alustamist perindopriiliga, seda nii madalate kui suuremate annuste korral.

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

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



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

*Kaaliumisäästvad diureetikumid (eplerenoon, spironolaktoon):*

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

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

Enne selle kombinatsiooniga alustamist tuleb veenduda hüperkaleemia ja neerukahjustuse puudumises.

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

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

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

*Kombinatsioonid, mille kasutamine nõuab mõningast ettevaatlikkust*

*Sümpatomimeetikumid:*

Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE inhibiitorite antihüpertensiivset toimet.

*Kuld:*

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

*Amlodipiiniga seotud*

*Kombinatsioonid, mida ei soovitata kasutada*

Dantroleen (infusioon): seoses verapamiili ja dantroleeni intravenoosse manustamise tagajärjel tekkinud hüperkaleemiaga, täheldati loomadelt letaalse lõppega ventrikulaarse fibrillatsiooni teket ja kardiovaskulaarset kollapsi. Hüperkaleemia tekkeriski tõttu, soovitatakse vältida kaltsiumikanali blokaatorite, sealhulgas amlodipiini manustamist patsientidele, kes on vastuvõtlikud maliigse hüpertermia tekkeks või kellele teostatakse maliigse hüpertermia ravi.

*Kombinatsioonid, mis nõuavad erilist hoolikust*

CYP3A4 indutseerijad: teadaolevate CYP3A4 indutseerijate samaaegsel manustamisel võib amlodipiini kontsentratsioon kõikuda. Seega tuleb jälgida vererõhku ja kaaluda annuse kohandamist teiste ravimite, eriti tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, liht-naistepuna), samaaegsel kasutamisel kui ka pärast seda.

CYP3A4 inhibiitorid: amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukalt tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, asooli tüüpi antifungitsiidid ained, makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või dilitiaseem) võib olulisel määral suurendada amlodipiini kontsentratsiooni. Nende farmakokineetiliste muutujate kliiniline tõlgendamine võib olla rohkem väljendunud eakate puhul. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine või annuse kohandamine.

Patsientidel, kes saavad klaritromütsiini samaaegselt amlodipiiniga, suureneb hüpotensioonirisk. Amlodipiini samaaegsel manustamisel klaritromütsiiniga on vajalik patsientide pidev jälgimine.

#### Kombinatsioonid, mille kasutamine nõuab mõningast ettevaatlikust

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

#### *Takroliimus:*

Amlodipiiniga koosmanustamisel esineb risk takroliimuse taseme tõusuks veres. Et ära hoida takroliimuse toksilisust, tuleb amlodipiini kasutamisel patsientidel, keda ravitakse takroliimusega, jälgida takroliimuse sisaldust veres ja vajaduse korral takroliimuse annust kohandada.

#### *Rapamütsiini märklaua (mTOR) inhibiitorid:*

mTOR inhibiitorid, nagu siroliimus, temsiroliimus ja everoliimus on CYP3A substraadid. Amlodipiin on nõrk CYP3A4 inhibiitor. mTOR inhibiitoritega samaaegsel kasutamisel võib amlodipiin suurendada mTOR inhibiitorite kontsentratsiooni.

#### *Tsüklosporiin:*

Tsüklosporiini ja amlodipiini koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud tervetel vabatahtlikel ega teistel populatsioonidel, välja arvatud siirdatud neeruga patsientidel, kellel täheldati tsüklosporiini suurenenud (keskmine 0...40%) muutuvat minimaalset kontsentratsiooni. Siirdatud neeruga patsientidel, kes saavad amlodipiini, tuleks jälgida tsüklosporiini kontsentratsiooni; vajadusel vähendada tsüklosporiini annust.

#### *Simvastatiin:*

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

#### Muud kombinatsioonid:

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

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

#### Coveram'iga seotud

#### Kombinatsioonid, mis nõuavad erilist hoolikust

##### Baklofeen:

Antihüpertensiivne toime tugevneb. Jälgida vererõhku ja vajadusel kohandada antihüpertensiivset annust.

#### Kombinatsioonid, mille kasutamine nõuab mõningast ettevaatlikust

- Antihüpertensiivsed ained (nagu beeta- blokaatorid) ja vasodilataatorid:  
Nende ainete samaaegne kasutamine võib suurendada perindopriili ja amlodipiini vererõhku alandavat toimet. Samaaegne kasutamine nitroglütseriini, teiste nitraatide või vasodilataatoritega võib liigselt alandada vererõhku, mistõttu tuleb kasutada ettevaatusega.
- Kortikosteroidid, tetrakosaktiid: antihüpertensiivse toime vähenemine (soolade ja vedeliku peetus kortikosteroidide tõttu).
- Alfa-blokaatorid (prasosiin, alfusosiin, doksasosiin, tamsulosiin, terasosiin): suureneb antihüpertensiivne toime ning suureneb ortostaatilise hüpotensiooni tekkerisk.
- Amifostiin: võib potentseerida amlodipiini antihüpertensiivset toimet.
- Tritsükliilised antidepressandid/antipsühhootikumid/anesteetikumid: suureneb antihüpertensiivne toime ning suureneb ortostaatilise hüpotensiooni tekkerisk.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Arvestades selles ravimis sisalduvate toimeainete toimet rasedusele ja imetamisele, ei soovitata Coveram'i raseduse esimesel trimestril kasutada. Raseduse teisel ja kolmandal trimestril on Coveram'i kasutamine vastunäidustatud.

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

### Rasedus

#### Perindopriiliga seotud

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 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.

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 lõigud 4.3 ja 4.4).

#### Amlodipiiniga seotud

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 jätmine kujutab emale ja lootele suuremat ohtu.

### Imetamine

#### Perindopriiliga seotud

Kuna ei ole saadaval infot perindopriili kasutamise kohta rinnaga toitmise ajal, ei ole perindopriil soovitatav ning eelistatult tuleks kasutada alternatiivset ravi, mille ohutuse profiil rinnaga toitmise ajal on paremini tõestatud, eriti kui imetatakse vastsündinut või enneaegset imikut.

#### Amlodipiiniga seotud

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

### Fertiilsus

#### Perindopriiliga seotud

Puudub toime paljunemisvõimele või fertiilsusele.

#### Amlodipiiniga seotud

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

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid Coveram'i toimest autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole läbi viidud. Amlodipiin võib mõjutada kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kui patsiendil tekib pearinglus, peavalu, väsimus, kurnatus või iiveldus, võib reaktsioonivõime olla halvenenud. Vajalik on ettevaatus, eriti ravi alguses.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### a. Ohutusprofiili kokkuvõte

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

##### b. Kõrvaltoimete tabel

Järgmisi kõrvaltoimeid on täheldatud kliiniliste uuringute ja/või turuletulekujärgse kasutamise käigus perindopriili või amlodipiini eraldi kasutamise ajal ning need on reastatud MedDRA organsüsteemi klassifikatsiooni ja 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 klassifikatsioon	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus	
		Amlodipiin	Perindopriil
Infektsioonid ja infestatsioonid	Riniit	Aeg- ajalt	Väga harv
Vere ja lümfisüsteemi häired	Eosinofiilia	-	Aeg-ajalt*
	Leukopeenia/neutropeenia (vt lõik 4.4)	Väga harv	Väga harv
	Agranulotsütoos või pantsütopeenia (vt lõik 4.4)	-	Väga harv
	Trombotsütopeenia (vt lõik 4.4)	Väga harv	Väga harv
	Ensüümspetsiifiline hemolüütiline aneemia patsientidel, kellel on kaasasündinud G-6PDH puudulikkus (vt lõik 4.4)	-	Väga harv
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Väga harv	Aeg-ajalt
Endokriinsüsteemi häired	Antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH)	-	Harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpopglükeemia (vt lõigud 4.4 ja 4.5)	-	Aeg-ajalt*
	Hüperkaleemia, mis on ravi lõpetamisel pöörduv (vt lõik 4.4)		Aeg-ajalt*
	Hüponatreemia		Aeg-ajalt*

MedDRA organsüsteemi klassifikatsioon	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus	
		Amlodipiin	Perindopriil
	Hüperglükeemia	Väga harv	-
Psühhiaatrilised häired	Unetus	Aeg-ajalt	-
	Meeleolumuutused (sealhulgas ärevus)	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Depressioon	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt*
	Unehäired	-	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Unisus (eriti ravi alguses)	Sage	Aeg-ajalt*
	Pearinglus (eriti ravi alguses)	Sage	Sage
	Peavalu (eriti ravi alguses)	Sage	Sage
	Maitsetundlikkuse häired	Aeg-ajalt	Sage
	Treemor	Aeg-ajalt	-
	Vähenenud tundlikkus	Aeg-ajalt	-
	Paresteesia	Aeg-ajalt	Sage
	Sünkoop	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt*
	Segasusseisund	Harv	Väga harv
	Hüpertoonia	Väga harv	-
	Perifeerne neuropaatia	Väga harv	-
	Insult, kõrge riskiga patsientidel võib olla sekundaarne raskele hüpotensioonile (vt lõik 4.4)	-	Väga harv
	Ekstrapüramidaalsüsteemi häired (ekstrapüramidaalsündroom)	Teadmata	-
Silma kahjustused	Nägemiskahjustus	Sage	Sage
	Diploopia	Sage	-
Kõrva ja labürindi kahjustused	Tinnitus	Aeg-ajalt	Sage
	Vertiigo	-	Sage
Südame häired	Südamepekslemine	Sage	Aeg-ajalt*
	Tahhükardia	-	Aeg-ajalt*
	Stenokardia (vt lõik 4.4)	-	Väga harv
	Müokardiinfarkt, kõrge riskiga patsientidel võib olla sekundaarne raskele hüpotensioonile (vt lõik 4.4)	Väga harv	Väga harv
	Arütmia (sealhulgas bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendusarütmia)	Aeg-ajalt	Väga harv
Vaskulaarsed häired	Nahaõhetus	Sage	Harv*
	Hüpotensioon (ja sellega seotud toimed)	Aeg-ajalt	Sage

MedDRA organsüsteemi klassifikatsioon	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus	
		Amlodipiin	Perindopriil
	Vaskuliit	Väga harv	Aeg-ajalt*
	Raynaud' fenomen	-	Teadmata
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Düspnoe	Sage	Sage
	Köha	Aeg-ajalt	Sage
	Bronhospasm	-	Aeg-ajalt
	Eosinofiilne kopsupõletik	-	Väga harv
Seedetrakti häired	Igemete hüperplaasia	Väga harv	-
	Kõhuvalu	Sage	Sage
	Iiveldus	Sage	Sage
	Oksendamine	Aeg-ajalt	Sage
	Düspepsia	Sage	Sage
	Sooletegevuse muutused	Sage	-
	Suukuivus	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Kõhulahtisus	Sage	Sage
	Kõhukinnisus	Sage	Sage
	Pankreatiit	Väga harv	Väga harv
	Gastriit	Väga harv	-
Maksa ja sapiteede häired	Maksapõletik, kollatõbi	Väga harv	-
	Tsütolüütiline või kolestaatiline maksapõletik (vt lõik 4.4)	-	Väga harv
	Maksaensüümide aktiivsuse tõus (tavaliselt koos kolestaasiga)	Väga harv	
Naha ja nahaaluskoehäired	Quincke's ödeem	Väga harv	-
	Näo, jäsemete, huulte, limaskestade, keele, häälepaelte ja/või kõri angioödeem (vt lõik 4.4)	Väga harv	Aeg-ajalt
	Multiforme erüteem	Väga harv	Väga harv
	Alopeetsia	Aeg-ajalt	-
	Punetus	Aeg-ajalt	-
	Naha värvuse muutused	Aeg-ajalt	-
	Hüperhidroos	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Sügelus	Aeg-ajalt	Sage
	Lööve, eksanteem	Aeg-ajalt	Sage
	Urtikaaria (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt

MedDRA organsüsteemi klassifikatsioon	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus	
		Amlodipiin	Perindopriil
	Valgustundlikkusreaktsioonid	Väga harv	Aeg-ajalt*
	Pemfigoid	-	Aeg-ajalt*
	Psoriaasi ägenemine	-	Harv
	Stevensi-Johnsoni sündroom	Väga harv	-
	Eksfoliatiivne dermatiit	Väga harv	-
	Toksiline epidermaalne nekrolüüs	Teadmata	
	Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Liigeste turse (pahkluu turse)	Sage
Artralgia		Aeg-ajalt	Aeg-ajalt*
Lihavalu		Aeg-ajalt	Aeg-ajalt*
Lihasspasmid		Sage	Sage
Seljavalu		Aeg-ajalt	-
Neerude ja kuseteede häired	Urineerimishäired, noktuuria, pollakisuuria	Aeg-ajalt	-
	Neerupuudulikkus	-	Aeg-ajalt
	Äge neerupuudulikkus	-	Harv
	Anuuria/Oliguuria	-	Harv*
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Ereksioonihäired	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Günekomastia	Aeg-ajalt	-
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Ödeem	Väga sage	-
	Perifeerne turse	-	Aeg-ajalt*
	Väsimus	Sage	-
	Rinnavalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt*
	Asteenia	Sage	Sage
	Valu	Aeg-ajalt	-
	Halb enesetunne	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt*
	Palavik	-	Aeg-ajalt*
Uuringud	Kehakaalu tõus, kehakaalu langus	Aeg-ajalt	-
	Vere ureasisalduse tõus	-	Aeg-ajalt*
	Vere kreatiniinisalduse tõus	-	Aeg-ajalt*
	Vere bilirubiinisalduse tõus	-	Harv
	Maksaensüümide aktiivsuse tõus	-	Harv
	Hemoglobiini ja hematokriti vähenemine	-	Väga harv
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Kukkumine	-	Aeg-ajalt*

*\* Esinemissagedus arvatatud kliinilistest uuringutest saadud spontaansete kõrvaltoimetate põhjal.*

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Andmed Coveram'i üleannustamise kohta inimestel puuduvad.

Amlodipiini tahtliku üleannustamise kohta inimestel on vähe kogemusi.

Sümptomid: olemasolevad andmed viitavad, et üleannustamine võib tekitada liigset perifeerset vasodilatatsiooni ja tõenäoliselt ka reflekstahhükardiat. On teatatud märkimisväärse ja tõenäoliselt pikenenud süsteemse hüpotensiooni tekkest kuni letaalse lõppega šokini.

Ravi: amlodipiini 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.

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.

Kuna amlodipiin seondub valkudega suurel määral, ei anna dialüüsi tegemine tõenäoliselt mingit kasu.

Perindopriili üleannustamise kohta inimestel on andmed piiratud. Sümptomid, mis kaasnevad AKE inhibiitorite üleannustamisega, võivad olla hüpotensioon, tsirkulatoorne šokk, elektrolütide tasakaaluhäired, neerupuudulikkus, hüperventilatsioon, tahhükardia, südamepekslemine, bradükardia, pearinglus, ärevus ja kõha.

Üleannustamise raviks soovitatakse manustada infusioonina tavalist soolalahust. Hüpotensiooni tekkimisel tuleb haige asetada lamavasse asendisse ning tõsta jalad peast kõrgemale. Võimalusel võib kaaluda angiotensiin II lahuse ja/või intravenoosse katehoolamiini manustamist. Perindopriili on võimalik üldtsirkulatsioonist eemaldada ka hemodialüüsi teel (vt lõik 4.4). Ravile allumatu bradükardia puhul on näidustatud ravi kardiostimulaatoriga. Elulisi märke, seerumi elektrolütide ja kreatiniini sisaldust tuleb pidevalt jälgida.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

#### **Perindopriil**

##### Toimemehhanism

Perindopriil on ensüümi inhibiitor, mis muudab angiotensiin I angiotensiin II-ks (angiotensiini konverteeriv ensüüm – AKE). Konverteeriv ensüüm ehk kinaas on eksopeptidaas, mis võimaldab muuta angiotensiin I vasokonstriktorseks angiotensiin II-ks, lagundades veresooni laiendava bradükiniini inaktiivseks heptapeptiidiks. AKE pärssimise tulemuseks on angiotensiin II sisalduse vähenemine plasmas, mis aktiveerib plasma reniini, inhibeerides reniini vallandumise negatiivset tagasisidet ja vähendab aldosterooni sekretsiooni. Kuna AKE inaktiveerib bradükiniini, põhjustab AKE inhibiitori



kasutamine bradükiniini suurema aktiivsuse ringlevates ja lokaalsetes kallikreiinkiniini süsteemides (ja seega ka prostaglandiinsüsteemi aktiveerumise). Võimalik, et selline mehhanism aitab kaasa AKE inhibiitorite vererõhku alandavale toimele ja on osaliselt vastutav tema mõnede kõrvaltoimete eest (nt kõha).

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

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

#### Hüpertensioon

Perindopriil toimib aktiivselt kõigi hüpertensiooni raskusastmete (kerge, mõõdukas, raske) korral; täheldatakse nii süstoolse kui diastoolse rõhu alanemist nii selili kui püstiasendis.

Perindopriil alandab 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 24 tundi: kõikidest toimetest on maksimaalne toime 87...100%.

Vererõhk langeb kiiresti. Patsientidel, kellele ravim toimib, saabub raviefekt ühe kuu jooksul ja see püsib ilma ravimtolerantsuse tekketa.

Ravi katkestamisega ei kaasne tagasilöögiefekti.

Perindopriil vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

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

#### Stabiilne südame isheemiatõbi

EUROPA uuring oli multitsentriline, rahvusvaheline, randomiseeritud, topeltpime, platseeboga kontrollitud kliiniline uuring, mis kestis 4 aastat.

Kaksteisttuhat kakssadaakaheksateist (12218) üle 18 aasta vanust patsienti randomiseeriti 8 mg perindopriili (n=6110) või platseebo rühma (n=6108). Uuringus osalenutel esinesid südame isheemiatõve 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 lipiide alandavad ravimid ja beeta-adrenoblokaatorid.

Peamine efektiivsuse hindamise kriteerium oli kombinatsioon kardiovaskulaarsest suremusest, mitteeluohlikust müokardiinfarktist ja/või edukalt ravitud südameseiskusest. Perindopriili ravi annusega 8 mg ööpäevas 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).

#### Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordse blokaadi kliiniliste uuringute andmed:

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *T*elmisartan *A*lone and in combination with Ramipril *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 südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpertensiooni 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, 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, hüpoteensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

### Amlodipiin

#### Toimemehhanism

Amlodipiin on dihidropüridiiniidide gruppi kuuluv kaltsiumioonide sisenemisinhibiitor (aeglase kanali blokaator või kaltsiumioonide antagonist), mis takistab kaltsiumioonide 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:

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

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

Stenokardia korral pikendab amlodipiini ühekordne manustamine ööpäevas patsiendi üldist kehalise koormuse aega, stenokardia algusaega ja ST segmendi 1 mm-se depressiooni 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.

#### Koronaararteritõbi

Amlodipiini efektiivsust kliiniliste juhtude ennetamisel koronaararteritõvega 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, beeta-blokaatoritega, diureetikumidega ja aspiriiniga. Efektiivuse peamised tulemused on esitatud tabelis 1. Tulemused näitavad, et ravi amlodipiiniga saab seostada väiksema hospitaliseerimise arvuga stenokardia ja revaskulariseerimisprotseduuride tõttu.

<b>Tabel 1. Oluliste kliiniliste tulemuste juhud CAMELOT uuringus</b>					
<u>Kardiovaskulaarsete juhtude määr, No. (%)</u>				<u>Amlodipiin vs platseebo</u>	
Tulemused	Amlodipiin	Platseebo	Enalapriil	Ohutegur (95% CI)	P-väärtus
<u>Esmane tulemusnäitaja</u>					
Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54...0,88)	.003
<u>Individuaalsed juhud</u>					
Koronaarne revaskularisatsioon	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54...0,98)	.03
Hospitaliseerimine stenokardia tõttu	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41...0,82)	.002
Mitte-fataalse lõppega müokardiinfarkt (MI)	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37...1,46)	.37
Insult või mööduv isheemiline atakk (TIA)	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19...1,32)	.15
Kardiovaskulaarne surm	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48...12,7)	.27
Hospitaliseerimine südame paispuudulikkuse tõttu (CHF)	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14...2,47)	.46
Elustamist vajav südameseiskus	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	.04
Perifeerse vaskulaarse haiguse hood	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50...13,4)	.24

Lühendid: CHF: südame paispuudulikkus; CI: usaldusintervall; MI: müokardiinfarkt; TIA: mööduv isheemiline atakk.

### Südamepuudulikkus

Hemodünaamika uuringud ja kehalisel koormusel põhinevad kliinilised uuringud NYHA järgi II...IV astme südamepuudulikkusega patsientidel on näidanud, et amlodipiin ei põhjustanud kliinilise seisundi halvenemist, hinnatuna koormustaluvuse, vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni ning kliiniliste nähtude ja sümptomite alusel.

Platseebokontrollitud uuringus (PRAISE) osalesid NYHA järgi III...IV astme südamepuudulikkusega patsiendid, kellele manustati digoksiini, diureetikume ja AKE-inhibiitoreid. Uuringust järeldus, et amlodipiin ei suurenda suremusriski ega südamepuudulikkusest tingitud suremuse ning haigestumuse ühisriski.

Pikaaegses platseebokontrollitud jätku-uuringus (PRAISE 2) NYHA III ja IV klassi kuuluvatel südamepuudulikkusega patsientidel, kellel puudusid isheemiatõvele viitavad kliinilised sümptomid või objektiivsete uuringute leid ning kes said raviks AKE inhibiitorite, digitaalise ja diureetikumide stabiilseid annuseid, ei mõjutanud amlodipiin üldist ega kardiovaskulaarset suremust. Selles samas populatsioonis seostati ravi amlodipiiniga kopsuturse juhtude arvu suurenemisega.

### Südameinfarkti ennetava ravi uuring (ALLHAT)

Randomiseeritud topeltpime haigestumuse-suremuse uuring ALLHAT (*the 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 33357 hüpertensiivset patsienti vanuses  $\geq 55$  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 dokumenteeritult muu aterosklerootiline südameveresoonehaigus (CVD) (kokku 51,5%), II tüüpi diabeet (36,1%), HDL-C  $<35$  mg/dl (11,6%), elektrokardiogrammi või ehkardiograafia 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)). Samuti ei esinenud amlodipiinpõhise ning kloortalidoonpõhise ravigruppide vahel üldsuremuse erinevust. RR 0,96 (95% CI [0,89...1,02] p=0,20).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Amlodipiini ja perindopriili imendumise kiirus ja määr Coveram'i tablettist ei erine oluliselt sellest, kuidas see toimuks vastavalt vaid amlodipiini või perindopriili sisaldavast tablettist.

### Perindopriil

#### Imendumine

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

Perindopriil on eelravim, 27% manustatud ravimist jõuab vereringesse selle aktiivse metaboliidi perindopriilaadina. Lisaks aktiivsele perindopriilaadile, tekib veel 5 inaktiivset metaboliiti. Perindopriilaadi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 3...4 tunni jooksul.

Kuna toit vähendab perindopriili muutmist perindopriilaadiks ning sellest tulenevalt ka biosaadavust, tuleks perindopriilarginiini päevane annus manustada hommikuti enne sööki.

#### Jaotumine

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

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

#### Eritumine

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

#### Eakad, südamepuudulikkus, neerupuudulikkus

Perindopriilaadi eritumine on vähenenud eakatel ning samuti südame- või neerupuudulikkusega patsientidel (vt lõik 4.2). Seega tavapärane meditsiiniline jälgimine hõlmab sagedast kreatiniini ja kaaliumi taseme jälgimist.

#### Maksakahjustus

Perindopriilaadi kliirens dialüüsil on 70 ml/min.

Perindopriilaadi 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).

### Amlodipiin

#### Imendumine, jaotumine, valkudega seondumine

Amlodipiin imendub terapeutilistes annustes pärast suukaudset manustamist hästi ning maksimaalne tase plasmas saabub 6...12 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus kõigub vahemikus 64...80%. Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 97,5% ringlevast amlodipiinist on seotud plasmavalkudega.

Toit ei mõjuta amlodipiini biosaadavust.

### Biotransformatsioon/eritumine

Lõplik plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on 35...50 tundi ning on seetõttu sobiv ühekordse ööpäevase annuse manustamisega. Amlodipiin metaboliseerub peamiselt maksas, kus see muudetakse inaktiivseteks metaboliitideks, millest 10% eritub muutumatul kujul ning 60% metaboliitidena uriiniga.

### Eakad

Amlodipiini maksimaalse plasmasisalduse saavutamiseks kuluv aeg on eakatel ja noorematel patsientidel ühesugune. Eakatel patsientidel aeglustub amlodipiini kliirens paralleelselt AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemisega. AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemine südame paispuudulikkusega patsientidel oli uuritavate patsientide vanust arvestades ootuspärane.

### Maksakahjustus

Kasutamine maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel: amlodipiini manustamise kohta maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele on saadaval väga piiratud hulgal andmeid. Maksapuudulikkusega patsientidel on amlodipiini kliirens vähenenud, mille tulemusena pikenes poolväärtusaeg ja suurenes AUC ligikaudu 40...60 %.

## **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.

Reproduktiivtoksikoloogia 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 ja loote- ning sünnijärgset surma. Fertiilsus ei halvenenud ei emastel ega isastel rottidel.

Kartsinogeensust rottidel ja hiirtel pikaajastes uuringutes ei täheldatud.

### Amlodipiin

#### *Reproduktiivsustoksikoloogia*

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

#### *Fertiilsuse halvenemine*

Amlodipiiniravi saanud rottidel (isastele 64 päeva jooksul ning emastele 14 päeva jooksul enne paaritumist) annuses 10 mg/kg/päevas (põhinedes mg/m<sup>2</sup> kohta, oli see 8 korda suurem annus võrreldes inimese maksimaalse soovitusliku annusega 10 mg), puudus toime fertiilsusele. Teises uuringus, kus isased rotid said amlodipiinbesilaati 30 päeva jooksul annuses, mis on võrreldav inimese soovitusliku annusega mg/m<sup>2</sup> suhtes, leiti, et vähenes follikulit stimuleeriva hormooni ja testosterooni hulk plasmas, samuti vähenes ka sperma tihedus ning küpsete spermatoosoidide ja Sertoli rakkude arv.

#### *Kartsinogenees, mutogenees*

Ravi amlodipiiniga rottidel ja hiirtel 2 aasta jooksul kontsentratsioon, mis ümberarvutatuna annab päevaseks annusevahemikuks 0,5 mg, 1,25 mg ja 2,5 mg kg/kehakaalu kohta päevas, ei viidanud kartsinogeensusele. Kõrgeim annus (oli ligikaudne inimese maksimaalse soovitusliku annusega 10 mg/m<sup>2</sup> kohta hiirtel, rottidel kahekordne\*) oli lähedal hiirte maksimaalsele talutavale annusele, mis rottidel on aga suurem.

Mutageensusuuringud ei viidanud ravimiga seotud kõrvaltoimetele ei geeni ega kromosoomitasandil.

\* vastavalt patsiendile kehakaaluga 50 kg.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Laktoosmonohüdraat,  
mikrokristalliline tselluloos (E460),  
kolloidne hüdrofoobne ränidioksiid (E551),  
magneesiumstearaat (E470B).

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida pakend tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult. Hoida originaalpakendis. See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 või 50 tabletti polüpropüleenist pakendis, mis on varustatud madala tihedusega polüetüleenist voolavuse vähendajaga ning polüetüleenist takistiga, mis sisaldab niiskust imavat geeli.

Karp ühe 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 või 50 tabletti sisaldava pakendiga.

Karp kahe 28, 30 või 50 tabletti sisaldava pakendiga.

Karp kolme 28 tabletti sisaldava pakendiga.

Karp kolme 30 tabletti sisaldava pakendiga.

Karp nelja 30 tabletti sisaldava pakendiga.

Karp kümne 50 tabletti sisaldava pakendiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Les Laboratoires Servier  
50 rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Prantsusmaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Coveram, 5 mg/5 mg: 584108  
Coveram, 5 mg/10 mg: 584308  
Coveram, 10 mg/5 mg: 584408  
Coveram, 10 mg/10 mg: 584208

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16.05.2008  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.07.2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Jaauuar 2022