

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Triveram 10 mg/5 mg/5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid  
Triveram 20 mg/5 mg/5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid  
Triveram 20 mg/10 mg/5 mg, õhukese polümeerikattega tabletid  
Triveram 20 mg/10 mg/10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid  
Triveram 40 mg/10 mg/10 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10,82 mg atorvastatiinkaltsiumtrihüdraati, mis vastab 10 mg-le atorvastatiinile, 5 mg perindopriilarginiini, mis vastab 3,4 mg perindopriilile ja 6,94 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 5 mg-le amlodipiinile.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 21,64 mg atorvastatiinkaltsiumtrihüdraati, mis vastab 20 mg-le atorvastatiinile, 5 mg perindopriilarginiini, mis vastab 3,4 mg perindopriilile ja 6,94 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 5 mg-le amlodipiinile.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 21,64 mg atorvastatiinkaltsiumtrihüdraati, mis vastab 20 mg-le atorvastatiinile, 10 mg perindopriilarginiini, mis vastab 6,79 mg perindopriilile ja 6,94 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 5 mg-le amlodipiinile.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 21,64 mg atorvastatiinkaltsiumtrihüdraati, mis vastab 20 mg-le atorvastatiinile, 10 mg perindopriilarginiini, mis vastab 6,79 mg perindopriilile ja 13,87 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 10 mg-le amlodipiinile.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 43,28 mg atorvastatiinkaltsiumtrihüdraati, mis vastab 40 mg-le atorvastatiinile, 10 mg perindopriilarginiini, mis vastab 6,79 mg perindopriilile ja 13,87 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 10 mg-le amlodipiinile.

INN. *Atorvastatinum, perindoprilum, amlodipinum.*

Teadaolevat toimet omavad abiained: Triveram 10/5/5 mg sisaldab 27,46 mg laktoosmonohüdraati (sisaldab 26,09 mg laktoosi); Triveram 20/5/5 mg, 20/10/5 mg ja 20/10/10 mg sisaldab 54,92 mg laktoosmonohüdraati (sisaldab 52,17 mg laktoosi); Triveram 40/10/10 mg sisaldab 109,84 mg laktoosmonohüdraati (sisaldab 104,35 mg laktoosi).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Triveram 10/5/5 mg: kollane, ümmargune õhukese polümeerikattega tablett diameetriga 7 mm ja kõverusraadiusega 25 mm, mille ühel küljel on graveering "1" ja teisel küljel "☉".

Triveram 20/5/5 mg: kollane, ümmargune õhukese polümeerikattega tablett diameetriga 8,8 mm ja kõverusraadiusega 32 mm, mille ühel küljel on graveering "2" ja teisel küljel "☉".

Triveram 20/10/5 mg: kollane, nelinurkne õhukese polümeerikattega tablett laiusega 9 mm ja kõverusraadiusega 16 mm, mille ühel küljel on graveering "3" ja teisel küljel "☉".

Triveram 20/10/10 mg: kollane, pikliku kujuga õhukese polümeerikattega tablett pikkusega 12,7 mm ja laiusega 6,35 mm, mille ühel küljel on graveering "4" ja teisel küljel "☉".

Triveram 40/10/10 mg: kollane, pikliku kujuga õhukese polümeerikattega tablett pikkusega 16 mm ja laiusega 8 mm, mille ühel küljel on graveering "5" ja teisel küljel "S".

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Primaarse hüperkolesteroleemia või kombineeritud hüperlipideemiaga seotud essentsiaalse hüpertensiooni ja/või stabiilse koronaarhaiguse ravi täiskasvanud patsientidel, kellel haigus on allunud ravile atorvastatiini, perindopriili ja amlodipiini samade annuste koosmanustamisel eraldi ravimitena.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Tavaline annus on üks tablett üks kord ööpäevas.

Fikseeritud annusega kombinatsioon ei sobi ravi alustamiseks.

Juhul kui on vajalik annuse muutmine, tuleb toimeainete individuaalsed annused tiitrida eraldi.

*Samaaegne manustamine koos teiste ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.5)*

Patsientidel, kes võtavad Triveram'iga samaaegselt elbasviiri/grasopreviiri sisaldavaid C-hepatiidi viirusvastaseid ravimeid või letermoviiri tsütomegaloviirusinfektsiooni ennetamiseks, ei tohi Triveram'iga saadav atorvastatiini annus ületada 20 mg ööpäevas.

Triveram'i kasutamine ei ole soovitatav patsientidele, kes võtavad letermoviiri samaaegselt tsüklosporiiniga.

*Neerukahjustus (vt lõik 4.4)*

Triveram'i tohib kasutada patsientidel kreatiniini kliirensiga  $\geq 60$  ml/min ning ei ole sobilik patsientidele kreatiniini kliirensiga  $< 60$  ml/min. Nendel patsientidel on soovitatav tiitrida toimeainete individuaalsed annused eraldi.

*Eakad (vt lõigud 4.4 ja 5.2)*

Eakaid patsiente tohib Triveram'iga ravida vastavalt neerufunktsioonile.

*Maksakahjustus (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2)*

Triveram'i tuleb maksakahjustusega patsientidel kasutada ettevaatusega. Ägeda maksahaigusega patsientidele on Triveram vastunäidustatud.

*Lapsed*

Triveram'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Seetõttu ei ole kasutamine lastel ja noorukitel soovitatav.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Triveram tablett tuleb manustada üksikannusena üks kord ööpäevas hommikuti, enne sööki.

### 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete, teiste AKE-inhibiitorite, dihüdropüridiini derivaatide, statiinide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;
- Äge maksahaigus või seletamatu põhjusega maksa transaminaaside aktiivsuse tõus, mis ületab 3-kordselt normi ülemise piiri;
- Raseduse ja imetamise ajal ning fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6);
- Samaaegne kasutamine koos C-hepatiidi viirusvastaste ravimite glekapreviiri/pibrentasviiriga;

- Raske hüpotensioon;
- Šokk (sh kardiogeenne šokk);
- Vasaku vatsakese väljavoolu takistus (nt hüpertroofiline obstruktiivne kardiomiopaatia ja raske aordistenoos);
- Hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus peale ägedat müokardi infarkti;
- Anamneesis angioödeem (Quincke ödeem), mis on seotud varasema AKE-inhibiitori kasutamisega;
- Pärilik või idiopaatiline angioödeem;
- Samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega suhkurtõvega või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) patsientidel (vt lõigud 4.5 ja 5.1);
- Samaaegne kasutamine sakubitriili/valsartaaniga. Triveram'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).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### **Atorvastatiini, perindopriili ja amlodipiiniga seotud erihoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad ka Triveram'ile.**

###### Maksakahjustus:

Kuna Triveram sisaldab toimeainet atorvastatiini, tuleb regulaarselt teostada maksafunktsiooni analüüse. Patsientidel, kellel tekivad ükskõik millised maksakahjustustele viitavad nähud või sümptomid, tuleb teostada maksafunktsiooni analüüsid. Patsiente, kellel suureneb transaminaaside aktiivsus, tuleb jälgida maksafunktsiooni näitajate normaliseerumiseni. Juhul kui transaminaaside aktiivsus püsib 3-kordselt üle normi ülemise piiri, tuleb vähendada atorvastatiini annust, kasutades toimeaineid eraldi või tuleb atorvastatiini kasutamine lõpetada (vt lõik 4.8). Triveram'i tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kes tarbivad suures koguses alkoholi ja/või kellel on anamneesis maksahaigus.

Harvadel juhtudel on AKE inhibiitorite kasutamisel täheldatud sündroomi, mis algab kolestaatilise ikterusega ja viib fulminantse maksanekroosi tekkeni ning (mõnikord) isegi surmani. Sellise sündroomi mehhanism on ebaselge. Triveram'i saavatel patsientidel, kellel tekib ikterus või maksaensüümide aktiivsuse märkimisväärne suurenemine, tuleb Triveram'i kasutamine lõpetada ja jääda arstliku järelevalve alla (vt lõik 4.8)

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; annustamissoovitusi ei ole veel antud. Triveram'iga ravi saavate ja raske maksakahjustusega patsientide puhul võib olla vajalik patsiendi hoolikas jälgimine.

Võttes arvesse atorvastatiini, perindopriili ja amlodipiini toimet, on Triveram'i kasutamine ägeda maksahaigusega või seletamatu põhjusega suurenenud transaminaaside tasemega (ületab 3-kordselt normi ülemise piiri) patsientidel vastunäidustatud. Triveram'i tuleb kasutada ettevaatusega maksakahjustusega patsientidel ning patsientidel, kes tarbivad suures koguses alkoholi ja/või kellel on anamneesis maksahaigus. Kui annuseid on vaja muuta, tuleb toimeainete individuaalsed annused tiitrida eraldi.

###### Toimed skeletilihastele:

Nagu teised HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, võib ka atorvastatiin harvadel juhtudel mõjutada skeletilihaseid ning põhjustada müalgia, müosiiti ja müopaatia, mis võib üle minna rhabdomüolüüsiks, mis on potentsiaalselt eluohtlik seisund, millele on iseloomulik märkimisväärselt suurenenud kreatiinkinaasi (*creatine kinase*, CK) sisaldus (> 10 x ULN), müoglobineemia ja müoglobiinuuria, mis võivad põhjustada neerupuudulikkust.

Väga harva on teatatud immuunvahendatud nekrotiseeriva müopaatia (*immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) juhtudest ravi ajal või pärast ravi mõnede statiinidega. IMNM-i iseloomustab kliiniliselt püsiv proksimaalne lihaskõrge ja seerumi kreatiinkinaasi sisalduse suurenemine, mis püsib hoolimata statiinravi lõpetamisest; positiivne anti-HMG CoA reduktaasi antikeha; ja paranemine ravimisel immunosupressiivsete ainetega.

#### *Kreatiinkinaasi määramine*

Kreatiinkinaasi ei tohi määrata pärast füüsilist pingutust ega mis tahes muudel tingimustel, mis tõenäoliselt kreatiinkinaasi sisaldust suurendavad, sest see raskendab väärtuse tõlgendamist. Kui kreatiinkinaasi sisaldus on ravi alustamisel oluliselt suurenenud ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), tuleb järgneva 5...7 päeva jooksul seda tulemuste kinnitamiseks süstemaatiliselt uuesti määrata.

Enne ravi:

Patsientidel, kellel on eelsoodumus rabdomüolüüsi tekkimiseks, tuleb atorvastatiini määrata ettevaatusega. Enne statiinravi alustamist tuleb mõõta kreatiinkinaasi (CK) taset järgmistes olukordades:

- neerukahjustus
- hüpotüreoidism
- pärilike lihashaiguste esinemine isiklikus või perekonna anamneesis
- varem esinenud lihastoksilisus statiinide või fibraatide kasutamisel
- varasem maksahaigus ja/või kui tarvitatakse väga palju alkoholi
- eakatel patsientidel ( $>70$ -aastased) tuleb rabdomüolüüsi soodustavate faktorite olemasolu korral samuti kaaluda selle näitaja määramise vajadust
- olukorrad, kus võib ilmned CK taseme tõus plasmas, nt koostoimed (vt lõik 4.5) ja eripopulatsioonid, sealhulgas geneetilised alarühmad (vt lõik 5.2).

Eespool nimetatud juhtudel tuleb hinnata ravist saadava võimaliku kasu ja riski suhet ning soovitatav on kliiniline jälgimine.

Kui CK tasemed on ravi alustamisel oluliselt tõusnud ( $>5$  korda üle normi ülemise piiri), ei tohi ravi alustada.

Ravi ajal:

- Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid kohe, kui neil tekib lihaskrambid või nõrkus, eriti kui sellega kaasneb halb enesetunne või palavik.
- Kui sellised sümptomid tekivad ravi ajal Triveram'iga, tuleb patsiendil määrata kreatiinkinaasi sisaldust. Kui sisaldus on oluliselt suurenenud ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), tuleb ravi lõpetada.
- Kui lihassümptomid on rasked ja põhjustavad igapäevast ebamugavust, isegi kui kreatiinkinaasi sisaldus on tõusnud väärtuseni  $\leq 5 \times \text{ULN}$ , tuleb kaaluda ravi katkestamist.
- Kui sümptomid leevenevad ja kreatiinkinaasi sisaldus normaliseerub, võib kaaluda ravi taasalustamist atorvastatiini või muu statiini väikseima annusega ja patsienti hoolikalt jälgida.
- Ravi Triveram'iga tuleb kohe katkestada, kui esineb kreatiinkinaasi sisalduse kliiniliselt oluline suurenemine ( $> 10 \times \text{ULN}$ ) või kui kahtlustatakse või diagnoositakse rabdomüolüüsi.

#### *Samaaegne ravi koos teiste ravimitega:*

Atorvastatiini sisalduse tõttu on rabdomüolüüsi risk suurem, kui Triveram'i manustada koos teatud ravimitega, mis võivad suurendada atorvastatiini plasmakontsentratsiooni, nt tugevad CYP3A4 või transportvalkude inhibiitorid (nt tsüklosporiin, telitromütsiin, klaritromütsiin, delavirdiin, stiripentool, ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool, posakonasool, letermoviir ja HIV proteaasi inhibiitorid, sealhulgas ritonaviir, lopinaviir, atasanaviir, indinaviir, darunaviir, tipranaviir/ritonaviir jne). Müopaatia oht võib olla suurem ka siis, kui samal ajal kasutatakse gemfibrosiili ja teisi fibriinhappe derivaate, C-hepatiidi viirusvastaseid ravimeid (HCV) (botsepreviir, telapreviir, elbasviir/grasopreviir, ledipasviir/sofosbuviir), erütromütsiini, niatsiini või esetimiibi. Võimaluse korral tuleb kaaluda nende ravimpreparaatide asemel alternatiivsete (koostoimeteta) ravimeetodite kasutamist.

Kui Triveram'i ja nende ravimite samaaegne manustamine on vajalik, tuleb hoolikalt kaaluda samaaegse raviga kaasnevat kasu ja riski. Kui patsiendid saavad samaaegselt ravimeid, mis tõstavad atorvastatiini kontsentratsiooni, on soovitatav kasutada madalaimat atorvastatiini maksimaalset annust, kaaluda tuleb annuse vähendamist tiitrides toimeainete annused individuaalselt. Tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitorite kasutamise korral, tuleb kaaluda madalaima atorvastatiini algannuse kasutamist, samuti on soovitatav nende patsientide asjakohane kliiniline jälgimine (vt lõik 4.5).

Atorvastatiinkomponendi sisalduse tõttu ei tohi Triveram'i manustada koos fusidiinhappe süsteemsete ravimvormidega või 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist fusidiinhappega. Patsientidel, kellel peetakse ravi süsteemse fusidiinhappega hädavajalikuks, tuleb statiinravi katkestada kogu fusidiinhappe ravi ajaks. Patsientidel, kes on saanud fusidiinhappe ja statiinide kombinatsiooni, on teatatud rabdomüolüüsi juhtudest (sh mõned surmaga lõppenud juhud) (vt lõik 4.5). Patsienti tuleb nõustada, et selliste sümptomite ilmnemisel, nagu lihaskrampid, valu või hellus, tuleb otsekohe pöörduda arsti poole.

Statiinravi võib alustada uuesti 7 päeva pärast viimase fusidiinhappe annuse manustamist. Erandjuhtudel, kui on vajalik pikaajaline ravi süsteemse fusidiinhappega, nt raskete infektsioonide ravi, tuleb Triveram'i ja fusidiinhappe koosmanustamist kaaluda ainult juhtumipõhiselt ja pideva meditsiinilise järelevalve all.

#### Interstitsiaalne kopsuhaigus:

Mõnede statiinide kasutamisel, eriti pikaajalise ravi korral, on teatatud erandlikest interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest (vt lõik 4.8). Selle iseloomulikeks sümptomiteks võivad olla düspnoe, mitteproduktiivne köha ja üldise tervises seisundi halvenemine (väsimus, kehakaalu langus ja palavik). Kui kahtlustatakse, et patsiendil võib olla tekkinud interstitsiaalne kopsuhaigus, tuleb ravi Triveram'iga katkestada.

#### Suhkurtõbi:

Mõned tõendid viitavad, et statiinide ravimiklass suurendab vere glükoosisisaldust ning võib mõnedel diabeeti haigestumise kõrge riskiga patsientidel tekitada hüperglükeemia, mis vajab hoolikat jälgimist ja ravi. See ei ole siiski Triveram-ravi lõpetamise põhjuseks, sest statiinid vähendavad omakorda vaskulaarseid riske, mis kaalub üles diabeediriski. Riiklike juhendite kohaselt tuleb riskirühma kuuluvaid patsiente (vere glükoosisisaldus 5,6...6,9 mmol/l tühja kõhuga, kehamassiindeks > 30 kg/m<sup>2</sup>, suurenenud triglütseriidide sisaldus, kõrge vererõhk) ravi ajal Triveram'iga jälgida nii kliiniliselt kui ka biokeemilisest aspektist.

Suukaudseid suhkurtõvevastaseid ravimeid või insuliini kasutatavatel diabeeti põdevatel patsientidel tuleb AKE inhibiitorit sisaldava ravimi (nagu Triveram) kasutamise esimesel kuul jälgida pidevalt vere glükoositaset (vt lõik 4.5).

#### Südamepuudulikkus:

Südamepuudulikkusega patsientidel tuleb Triveram'i kasutada ettevaatusega. Pikaajalises platseebokontrollitud uuringus, kus osalesid raske südamepuudulikkusega patsiendid (NYHA III ja IV klass), oli kopsuturse esinemissagedus amlodipiiniga ravitute rühmas suurem kui platseebot saanutel (vt lõik 5.1). Kui patsiendil esineb südame paispuudulikkus, tuleb kaltsiumikanali blokaatoreid, sh amlodipiini sisaldavaid ravimeid kasutada ettevaatusega, sest need ravimid võivad suurendada kardiovaskulaarsete tüsistuste ja suremuse riski.

#### Hüpotensioon:

AKE inhibiitorid, nagu perindopriil, võivad põhjustada vererõhu langust. Sümptomaatiline hüpotensioon esineb mittekomplitseeritud kõrgvererõhuhaigetel harva ning võib tõenäolisemalt esineda patsientidel, kellel on tekkinud vedelikuvaegus, näiteks pärast diureetikumravi, soolavaba dieeti, dialüüsi, kõhulahtisust või oksendamist, või kellel on raske reniinsõltuv hüpertensioon (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Sümptomaatilist hüpotensiooni on täheldatud sümptomaatilise südamepuudulikkusega patsientidel, kellel kaasneb (või ei kaasne) neerupuudulikkus. Sagedamini on seda täheldatud raske südamepuudulikkusega patsientidel, kes saavad suurtes annustes lingudiureetikume, kellel esineb hüponatreemia või funktsionaalne neerukahjustus. Sümptomaatilise hüpotensiooni riskiga patsientide puhul peab ravi alustama ning annust kohandama hoolika meditsiinilise järelevalve all (vt lõik 4.8). Sama kehtib ka patsientide kohta, kellel esinevad

stenokardia või tserebrovaskulaarsed häired ja kellel ülemäärane hüpotensioon võiks esile kutsuda müokardi- või ajuinfarkti.

Kui tekib hüpotensioon, tuleb haige asetada selili lamama ja vajadusel tuleb taastada vedeliku maht intravenoosselt 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega. Mõõduva hüpotensiooni teke ei välista edasiste annuste manustamist, mis ei tekita tavaliselt probleeme, kui vererõhk on taastunud pärast intravenoosse lahuse manustamist.

Mõnedel südame paispuudulikkusega patsientidel, kellel on normaalne või madal vererõhk, võib perindopriil põhjustada ülemääraast süsteemse vererõhu langust. See toime on ennetatav ja tavaliselt ei pea ravi katkestama. Kui hüpotensioon muutub sümptomaatiliseks, võib olla vajalik Triveram'i annust vähendada või ravi katkestada.

#### Aordi- ja mitraalklapi stenoos:

Nagu teistegi ravimite puhul, mis sisaldavad AKE inhibiitorit, nagu perindopriil, tuleb Triveram'i manustada ettevaatusega mitraalklapi stenoosi või mitte väga raskekujulise aordistenoosi korral. Triveram'i kasutamine on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb vasaku vatsakese väljavoolu takistus (vt lõik 4.3).

#### Neerutrantsplantaatsioon:

Puuduvad kogemused perindopriilarginiini manustamise kohta hiljuti siirdatud neeruga patsientidel.

#### Renovaskulaarne hüpertensioon:

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

#### Neerufunktsiooni kahjustus:

Triveram'i tohib kasutada patsientidel kreatiniini kliirensiga  $\geq 60$  ml/min ning ei ole sobilik patsientidele kreatiniini kliirensiga  $< 60$  ml/min (mõõdukas kuni raske neerukahjustus). Nendel patsientidel on soovitatav tiitrida toimeainete individuaalsed annused eraldi. Rutiinne kaaliumi- ja kreatiniini sisalduse kontroll kuulub neerukahjustusega patsientide puhul tavalise ravipraktika juurde (vt lõik 4.8).

Sümptomaatilise südamepuudulikkusega patsientidel võib AKE inhibiitoritega, nagu perindopriil, ravi alustamisel tekkinud hüpotensioon viia neerufunktsiooni kahjustuse süvenemiseni. Sellisel juhul on teatatud ägedast mõõduva iseloomuga neerupuudulikkusest.

Mõnedel uni- või bilateraalse neeruarteri stenoosiga patsientidel, keda on ravitud AKE inhibiitoritega, on esinenud uurea ja kreatiniini sisalduse tõusu veres, mis tavaliselt taandub pärast ravi lõpetamist. See on eriti tõenäoline neerupuudulikkusega patsientidel. Kui sellele lisandub ka renovaskulaarne hüpertensioon, on suurenenud risk raske hüpotensiooni ja neerupuudulikkuse tekkeks.

Mõnedel eelneva neeru vaskulaarhaiguseta 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 esineva neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Vajalikuks võib osutada Triveram'i ja/või diureetikumi annuse vähendamise ja/või ravi katkestamise.

Amlodipiini võib neerupuudulikkusega patsientidel kasutada tavalistes annustes. Muutused amlodipiini plasmakontsentratsioonides ei ole korrelatsioonis neerukahjustuse raskusastmega. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

Triveram'is sisalduva kombinatsiooni toimet ei ole uuritud neerukahjustusega patsientidel. Triveram'i annustamisel tuleb lähtuda eraldi iga toimeaine annustamissoovitustest.

#### Hemodialüüsi saavad patsiendid:

Anafülaktoidsetest reaktsioonidest on teatatud patsientidel, kes on saanud hemodialüüsi *high-flux* membraanidega ja keda on samaaegselt ravitud AKE inhibiitoritega. Seetõttu tuleb nendel patsientidel

kaaluda teist tüüpi dialüüsimembraani või teise ravimiklassi kuuluva antihüpertensiivse ravimi kasutamist.

#### 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 Triveram'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 rakendada esmaabi. Selle käigus võib olla vajalik adrenaliini manustamine ja/või hingamisteede avatuna hoidmine. Patsient peab jääma jälgimisele kuni sümptomite täieliku leevenemiseni.

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

Intestinaalsest angioödeemist on AKE inhibiitoritega ravi saavatel patsientidel teatatud harva. Neil patsientidel on esinenud ülakõhu valu (iiivelduse või oksendamisega või ilma); mõnedel juhtudel ei eelnenud sellele näo angioödeemi ja C-1-esteraasi tase oli normaalne. Angioödeem diagnoositi ülakõhu kompuutertomograafia, ultraheli või kirurgilise protseduuri käigus ja sümptomid kadusid peale AKE inhibiitorite kasutamise lõpetamist. Triveram'iga ravi saavatel patsientidel, kellel ilmneb ülakõhu valu, peab arvestama intestinaalse angioödeemi diferentsiaaldiagnoosiga.

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 LDL-afereesi ajal:

Harva on teatatud eluohtlikest anafülaktoidsetest reaktsioonidest patsientidel, kes on saanud AKE-inhibiitoreid ja 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 inhibiitoreid sisaldavate ravimite, nt Triveram, 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 teatatud neutropeenia/agranulotsütoosi, trombotsütopeenia ja aneemia tekkest. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kellel ei ole muid komplikatsioone, esineb neutropeeniat harva. Triveram'i tuleb kasutada äärmise ettevaatlikusega veresoonte kollageenhaiguse, immunosupresseerivat ravi, allopurinool- või prokaiinamiidravi või nende komplitseerivate tegurite kombinatsiooni korral, eriti eelnevalt teadaoleva neerufunktsiooni kahjustuse korral. Mõnedel sellistel patsientidel arenes tõsine infektsioon, mis mõnel juhul ei allunud intensiivsele antibiootikumravile. Triveram'i kasutamisel sellistel patsientidel on soovitatav perioodiliselt kontrollida leukotsüütide arvu ja patsiente tuleb teavitada, et nad teataksid igast võimalikust infektsioonimärgist (nt kurguvalu, palavik).

### Rass:

AKE inhibiitorid põhjustavad angioödeemi suurema tõenäosusega mustanahalistel patsientidel. Triveram'il, mis sisaldab AKE-inhibiitorit perindopriili, võib vererõhku alandav toime olla väiksem mustanahalistel patsientidel, tõenäoliselt madalama reniinisalduse suurema esinemissageduse tõttu mustanahaliste populatsioonis.

### Köha:

AKE inhibiitorraviga seoses on teatatud köha tekkest. Köha on iseloomult mitteproduktiivne ja kuiv, mis kaob ravi katkestamisel. Triveram'i kasutataval patsientidel tuleb AKE inhibiitoritest indutseeritud köha arvestada köha diferentsiaaldiagnoosi hulka.

### Kirurgia/anesteesia:

Triveram võib blokeerida ulatuslike operatsioonide või anesteesia ajal angiotensiin II moodustumist, mis mõjutab reniini vabastamist. Ravi tuleb katkestada üks päev enne operatsiooni. Kui tekib oletatavasti selle mehhanismi järgi hüpotensioon, tuleb tagada organismi piisav vedelikumaht.

### Hüperkaleemia:

Mõnedel patsientidel on ilmnunud ravi ajal AKE-inhibiitoritega, sealhulgas perindopriiliga, kaaliumisisalduse tõus veres; AKE-inhibiitorid võivad põhjustada hüperkaleemiat, kuna nad inhibeerivad aldosterooni vabanemist. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel ei ole see toime tavaliselt oluline. Hüperkaleemia tekkimise riskifaktoriteks on neerupuudulikkus, neerufunktsiooni halvenemine, vanus (> 70-aastased), suhkrutõbi, vedeliku tasakaalu häired, eriti dehüdratsioon, äge südame dekompensatsioon, metaboolne atsidoos, samaaegne kaaliumit säästvate diureetikumide (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamteren või amiloriid), kaaliumilisandite või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kasutamine; samuti on hüperkaleemia tekkerisk suurem neil patsientidel, kes kasutavad muid ravimeid, mis tõstavad vere kaaliumisisaldust (nt hepariin, kotrimoksasool, mida teatakse ka kui trimetoprim/sulfametoksasool) ning eriti aldosterooni antagonistide või angiotensiini retseptorite blokaatoreid. Kaaliumilisandite, kaaliumit säästvate diureetikumide või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kasutamine, eriti halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel, võib viia vere kaaliumisisalduse märkimisväärse tõusuni. Hüperkaleemia võib põhjustada tõsiseid, mõningatel juhtudel fataalse lõppega arütmiaid. AKE-inhibiitoreid saavatel patsientidel tuleb kaaliumit säästvaid diureetikume ja angiotensiini retseptorite blokaatoreid kasutada ettevaatusega ning jälgida tuleb vere kaaliumisisaldust ja neerufunktsiooni. Kui eelnevalt mainitud ravimite samaaegset kasutamist Triveram'iga peetakse vajalikuks, peab neid kasutama ettevaatlikult ja regulaarselt kontrollima vere kaaliumisisaldust (vt lõik 4.5).

### Liitium:

Liitiumi ja perindopriili sisaldava ravimi, nt Triveram'i, kombinatsiooni ei soovitata (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.

### 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.

### Abiained:

Ravimi laktoosisalduse tõttu ei tohi harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga või täieliku laktaasipuudulikkusega patsiendid Triveram'i võtta.

Naatriumisaldus

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

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Koostoimeid Triveram'i ja teiste ravimite vahel ei ole teostatud, samas on tehtud uuringuid atorvastatiini, perindopriili ja amlodipiiniga eraldi. Nende uuringute tulemused on toodud allpool.

##### *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 Triveram'iga ravi saavatel patsientidel tekkida ilmneda. Osad ravimid või ravimite rühmad võivad suurendada hüperkaleemia teket: aliskireen, kaaliumisoolad, kaaliumit säästvad diureetikumid (nt spironolaktoon, triamtereen või amiloriid), AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, MSPVA-d, hepariinid, immuunosupresseerivad ained, nagu tsüklosporiin või takroliimus, trimetoprim ja kotrimoksaasool (trimetoprim/sulfametoksasool), kuna trimetoprim toimib teadaolevalt sarnaselt kaaliumit säästva diureetikumiga, nagu amiloriid. Nende ravimite kombineerimine suurendab hüperkaleemia riski. Seega, Triveram'i kasutamine kombinatsioonis eelpool mainitud ravimitega ei ole soovitatav. Kui samaaegne kasutamine on vajalik, tuleb neid kasutada ettevaatusega ning regulaarselt kontrollida vere kaaliumisisaldust.

##### *Kombinatsioonid, mis on vastunäidustatud (vt lõik 4.3):*

Toimeaine	Teadaolev koostoime ravimiga	Koostoime teise ravimiga
Perindopriil	Aliskireen	Triveram'ja aliskireeni samaaegne ravi on vastunäidustatud suhkrutõve või neerukahjustusega (GFR < 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) patsientidele hüperkaleemia, neerufunktsiooni halvenemise ning kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse suurenemise riski tõttu.
	Kehavälised ravimeetodid	Kehavälised ravimeetodid, mis on põhjustanud vere kokkupuudet negatiivselt laetud pindadega, nt dialüüs või hemofiltratsioon teatud tüüpi <i>high-flux</i> 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.
Atorvastatiin	Glekapreviir/ pibrentasviir	Samaaegne kasutamine koos Triveram'iga on vastunäidustatud müopaatia suurenenud riski tõttu.

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

<b>Toimeaine</b>	<b>Teadaolev koostoime ravimiga</b>	<b>Koostoime teise ravimiga</b>
Atorvastatiin	Tugevad CYP3A4 inhibiitorid	<p>Atorvastatiin metaboliseerub tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) vahendusel ja on maksa transportvalkude, orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidtransporterite 1B1 (OATP1B1) ja 1B3 (OATP1B3) substraat. Atorvastatiini metaboliidid on OATP1B1 substraadid. Atorvastatiin on teadaolevalt ka väljavoolustransporteri P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat, mis võib piirata atorvastatiini imendumist soolestikus ja sapikliirensit (vt lõik 5.2). Samaaegne kasutamine koos CYP3A4 või transportvalkude inhibiitoritega võib põhjustada atorvastatiini kontsentratsiooni suurenemist ja müopaatia tekkeriski. See risk võib suurened ka juhul, kui samaaegselt atorvastatiiniga manustatakse teisi müopaatia tekkeriski suurendavaid ravimeid, nagu fibriinhappe derivaadid ja esetiimiib (vt lõik 4.4).</p> <p>On täheldatud, et tugevad CYP3A4 inhibiitorid põhjustavad märkimisväärselt atorvastatiini kontsentratsiooni suurenemist. Tugevate CYP3A4 inhibiitorite (nt tsüklosporiin, telitromütsiin, klaritromütsiin, delavirdiin, stiripentool, ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool, posakonasool, mõned viirusvastased ained, mida kasutatakse HCV raviks (nt elbasviir/grasopreviir) ja HIV proteaasi inhibiitorid, sh ritonaviir, lopinaviir, atasanaviir, indinaviir, darunaviir jne) samaaegset kasutamist koos Triveram'iga tuleb võimalusel vältida. Juhul kui nende ravimite kasutamist koos Triveram'iga ei ole võimalik vältida, tuleb kaaluda Triveram'is sisalduva atorvastatiini madalamates annustes kasutamist ning soovitatav on patsienti hoolikalt jälgida (vt tabel 1).</p>
Perindopriil	Aliskireen	Patsientidele, kellel ei ole suhkruhaigust või neerukahjustust, ei ole Triveram'i ja aliskireeni samaaegne kasutamine soovitatav.
	Samaaegne ravi AKE inhibiitori ja angiotensiini retseptori blokaatoriga	Kirjanduses on avaldatud, et diagnoositud aterosklerootilise haigusega, südamepuudulikkusega või lõpporgani kahjustusega diabeediga patsientidel on AKE inhibiitori (nagu Triveram's sisalduv perindopriil) ja angiotensiini retseptori blokaatori samaaegne kasutamine seotud hüpotensiooni, sünkoobi, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni halvenemise (sh äge neerupuudulikkus) esinemissageduse tõusuga võrreldes reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aine eraldi kasutamisega. Kahekordne blokaad (nt AKE inhibiitori kombineerimisel angiotensiin II retseptori antagonistiga) tuleb piirata individuaalselt määratud juhtudele, jälgides pidevalt neerufunktsiooni, kaaliumi taset ja vererõhku.
	Estramustiin	Suurenenud kõrvaltoimete risk, nt angioneurootiline ödeem (angioödeem).
	Liitium	Liitiumi ja AKE-inhibiitori koosmanustamisel on teatatud vere liitiumi kontsentratsiooni pöörduvast suurenemisest ja toksilisusest. Triveram'i ning liitiumi kooskasutamine ei ole

<b>Toimeaine</b>	<b>Teadaolev koostoime ravimiga</b>	<b>Koostoime teise ravimiga</b>
		soovitav, kuid juhul kui taoline kombinatsioon on vajalik, tuleb hoolikalt jälgida liitiumi sisaldust veres (vt lõik 4.4).
	Kaaliumit säästvad diureetikumid (nt triamteren, amiloriid, eplerenoon, spironolaktoon), kaaliumi soolad	On teada, et need ravimid indutseerivad hüperkaleemia teket (potentsiaalselt letaalne), eriti koos neerukahjustusega (lisanduv hüperkaleemiline toime). Triveram'i kasutamine koos nende ravimitega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Kui samaaegne kasutus on siiski näidustatud, tuleb neid kasutada ettevaatusega ja jälgida pidevalt seerumi kaaliumi- ja kreatiniinisaldust.
Amlodipiin	Dantroleen (infusioon)	Loomadel on pärast verapamiili manustamist koos intravenoosse dantroleeniga tekkinud hüperkaleemiast tingitud letaalne vatsakeste fibrillatsioon ja kardiovaskulaarne kollaps. Hüperkaleemia riski tõttu on soovitatav vältida kaltsiumikanali blokaatoreid sisaldavate ravimite, nagu Triveram, samaaegset manustamist malligse hüpertermia ravi saavatele või malligsele hüpertermiale kalduvatele patsientidele.
Atorvastatiin/ Amlodipiin	Greipfruut või greipfruudimahl	Suures koguses greipfruudimahla ja atorvastatiini samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt tabel 1). Triveram'i (sisaldab amlodipiini) manustamine koos greipfruudi või greipfruudimahlaga ei ole soovitatav, kuna mõnedel patsientidel võib suureneda ravimi biosaadavus, mille tagajärjel tugevneb vererõhku langetav toime.

*Kombinatsioonid, mis nõuavad erilist hoolikust:*

<b>Toimeaine</b>	<b>Teadaolev koostoime ravimiga</b>	<b>Koostoime teise ravimiga</b>
Atorvastatiin	Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid	Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid (nt erütromütsiin, diltiaseem, verapamiil ja flukonasool) võivad suurendada atorvastatiini plasmakontsentratsiooni (vt tabel 1). Erütromütsiini kasutamisel kombinatsioonis statiinidega on täheldatud suurenenud ohtu müopaatia tekkeks. Amiodarooni või verapamiili toimet atorvastatiinile hindavaid koostoime uuringuid ei ole läbi viidud. On teada, et nii amiodaroon kui ka verapamiil inhibeerivad CYP3A4 aktiivsust ja koosmanustamine atorvastatiiniga võib põhjustada suurenenud ekspositsiooni atorvastatiinile. Seetõttu tuleb mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega samaaegsel manustamisel kaaluda Triveram'is sisalduva atorvastatiini maksimumannuse vähendamist ja soovitatav on patsiendi vastav kliiniline jälgimine. Vastav kliiniline jälgimine on soovitatav pärast inhibiitori kasutamise algust ja pärast selle annuse kohandamist.

Toimeaine	Teadaolev koostoime ravimiga	Koostoime teise ravimiga
CYP3A4 indutseerijad		<p>Atorvastatiini samaaegne manustamine koos tsütokroom P450 3A indutseerijatega (nt efavirens, rifampitsiin, naistepuna) võib viia atorvastatiini plasmakontsentratsiooni varieeruva vähenemiseni (vt tabel 1). Rifampitsiini kahetise koostoimemehhanismi tõttu (tsütokroom P450 3A indutseerimine ja hepatotsüütidesse haaramise transporterit OATP1B1 inhibeerimine) soovitatakse Triveram'i koos rifampitsiiniga manustada samal ajal, sest atorvastatiini hilisemat manustamist pärast rifampitsiini manustamist on seostatud atorvastatiini plasmakontsentratsiooni märkimisväärse vähenemisega. Rifampitsiini mõju atorvastatiini kontsentratsioonile hepatotsüütides ei ole siiski teada ja kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb ravi efektiivsust patsiendil hoolikalt jälgida.</p>
Digoksiin		<p>Mitmete digoksiiniansuste ja 10 mg atorvastatiini koosmanustamisel digoksiini tasakaalukontsentratsioon veidi suurenes (tabel 2). Digoksiini võtvaid patsiente tuleb vastavalt jälgida.</p>
Esetimiib		<p>Esetimiibi monoterapia on seotud lihashäiretega, sh rabdomüolüüsiga. Seetõttu võib esetimiibi ja Triveram'i samaaegne kasutamine suurendada nende häirete tekkimise ohtu. Soovitatakse patsientidele vastav kliiniline jälgimine.</p>
Fusidiinhape		<p>Süsteemse fusidiinhappe manustamisel koos statiinidega võib suureneda müopaatia ja rabdomüolüüsi tekke risk. Selle koostoime mehhanism (kas farmakodünaamiline või farmakokineetiline või mõlemad) on veel teadmata. Seda kombinatsiooni saavatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsi tekkest (sh mõned fataalsed juhud). Kui ravi süsteemse fusidiinhappega on vajalik, tuleb kogu fusidiinhappe ravi ajaks Triveram-ravi katkestada (lõik 4.4).</p>
Gemfibrosiil / fibriinhappe derivaadid		<p>Fibraatide monoterapia on vahetevahel seotud lihashäiretega, sh rabdomüolüüsiga (vt tabel 1). Atorvastatiini ja fibriinhappe derivaatide samaaegne kasutamine võib suurendada nende häirete tekkimise ohtu. Kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb kasutada Triveram'is sisalduva atorvastatiini väikseimat annust, mis on ravitulemuse saavutamiseks vajalik ja patsiente tuleb vastavalt jälgida (vt lõik 4.4).</p>
Transporti inhibiitorid		<p>Transportvalgude inhibiitorid (nt tsüklosporiin, letermoviir) võivad suurendada atorvastatiini süsteemset ekspositsiooni (vt tabel 1). Hepatotsüütidesse haaramise transporterite inhibeerimise mõju atorvastatiini kontsentratsioonidele hepatotsüütides ei ole teada. Kui samaaegne manustamine on vältimatu, on soovitatav annust vähendada ja ravi efektiivsust patsiendil jälgida.</p> <p>Triveram'i kasutamine ei ole soovitatav patsientidele, kes võtavad letermoviiri samaaegselt tsüklosporiiniga (vt lõik 4.4).</p>

Toimeaine	Teadaolev koostoime ravimiga	Koostoime teise ravimiga
	Varfariin	Pikaajalist varfariini ravi saavate patsientidega tehtud kliinilises uuringus põhjustas ööpäevas 80 mg atorvastatiini manustamine koos varfariiniga esimesel neljal ravipäeval protrombiiniaja vähest lühenemist ligikaudu 1,7 sekundi võrra, mis normaliseerus atorvastatiini ravi 15 päeva jooksul. Ehkki kliiniliselt olulistest hüübimisvastastest koostoimetest on teatatud väga harva, tuleb kumariin-antikoagulantidega ravitavatel patsientidel määrata protrombiiniaeg enne ravi algust Triveram'iga ja piisava sagedusega ravi alguses, et vältida oluliste muutuste tekkimist protrombiiniajas. Pärast püsiva protrombiiniaja dokumenteerimist võib protrombiiniaegu edaspidi jälgida ajavahemike tagant, mida soovitatakse tavaliselt kumariin-antikoagulantidega ravitavale patsientidele. Kui atorvastatiini annust Triveram'is muudetakse või ravi katkestatakse, tuleb sama protseduur uuesti läbi teha. Atorvastatiini ravi ei ole seostatud verejooksudega ega protrombiiniaja muutustega patsientidel, kes ei kasuta antikoagulante.
Perindopriil	Diabeedivastased ravimid (insuliin, suukaudsed hüperglükeemilised ained)	Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et AKE inhibiitorite ja diabeediravimite (insuliinid, suukaudsed hüperglükeemilised ained) samaaegne kasutamine võib suurendada vere glükoosisisaldust langetavat toimet koos hüperglükeemia tekkeriskiga. See võib ilmneda kõige tõenäolisemalt kombineeritud ravi esimestel nädalatel ja neerukahjustusega patsientidel. Esimesel ravikuul tuleb glükeemilist kontrolli pidevalt jälgida.
	Baklofeen	Antihüpertensiivse toime tugevnemine. Jälgida vererõhku ja vajadusel kohandada antihüpertensiivse ravimi annust.
	Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d) (sh atsetüülsalitsüülhape $\geq 3$ g ööpäevas)	AKE inhibiitorite manustamisel koos mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (nt atsetüülsalitsüülhappe põletikuvastase annustamisskeemiga, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võib tekkida antihüpertensiivse toime vähenemine. AKE inhibiitorite kasutamine koos MSPVA-dega võib põhjustada neerufunktsiooni languse suurenenud riski, sh võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja kaaliumisisalduse tõusu seerumis, eriti olemasoleva neerufunktsiooni langusega patsientidel. Triveram'i ja MSPVA-de kombinatsiooni tuleb manustada ettevaatusega, eriti eakatel. Patsientidele tuleb manustada küllaldaselt vedelikku ja jälgida neerufunktsiooni pärast kombinatsioonravi alustamist ning perioodiliselt ravi ajal.

<b>Toimeaine</b>	<b>Teadaolev koostoime ravimiga</b>	<b>Koostoime teise ravimiga</b>
Amlodipiin	CYP3A4 inhibiitorid	Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaaasi inhibiitorid, asooli tüüpi antifungitsiidid, 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 ja annuse kohandamine. Patsientidel, kes saavad klaritromütsiini samaaegselt amlodipiiniga, suureneb hüpotensioonirisk. Amlodipiini samaaegsel manustamisel klaritromütsiiniga on soovitatav patsientide pidev jälgimine.
	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.

*Kombinatsioonid, mille kasutamisel tuleb arvesse võtta mõningast ettevaatust:*

<b>Toimeaine</b>	<b>Teadaolev koostoime ravimiga</b>	<b>Koostoime teise ravimiga</b>
Atorvastatiin	Kolhitsiin	Kuigi atorvastatiini ja kolhitsiini koostoime uuringuid ei ole teostatud, on teatatud atorvastatiini ja kolhitsiini koosmanustamisel müopaatia juhtudest, mistõttu tuleb atorvastatiini määramisel koos kolhitsiiniga olla ettevaatlik.
	Kolestipool	Kui kolestipooli manustati samaaegselt koos atorvastatiiniga, olid atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid madalamad (ligikaudu 25% võrra). Siiski, toime lipiididele oli atorvastatiini ja kolestipooli koosmanustamisel tugevam, kui kummalgi ravimil eraldi võetuna.
	Suukaudsed kontratseptiivid	Atorvastatiini kooskasutamine suukaudse rasestumisvastase preparaadiga suurendas noretindrooni ja etünnüülöstradioli plasmakontsentratsioone (vt tabel 2).
Perindopriil	Sümpatomimeetikumid	Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE inhibiitorite antihüpertensiivset toimet.
	Tritsüklilised antidepressandid/ Antipsühhootikumid/ Anestetikumid	Teatud tüüpi anesteetikumide, tritsükliliste antidepressantide ja antipsühhootikumide samaaegne kasutamine koos AKE-inhibiitoritega võib põhjustada täiendavat vererõhku langetavat toimet (vt lõik 4.4).
	Kuld	Süstitava kulla (naatriumaurotiomalaat) ja AKE inhibiitori, sh perindopriili, koosmanustamine on harva põhjustanud patsientidel nitritoidseid reaktsioone (sümptomiteks on näoõhetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon).
Amlodipiin	Digoksiin, atorvastatiin või varfariin	Kliinilistes koostoimeuuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastatiini, digoksiini ega varfariini farmakokineetikat.
	Takroliimus	Amlodipiiniga koosmanustamisel esineb risk takroliimuse taseme tõusuks veres. Et ära hoida takroliimuse toksilisust, tuleb amlodipiiniga ravi saavatel patsientidel, keda ravitakse takroliimusega, jälgida takroliimuse sisaldust veres ja vajaduse korral takroliimuse annust kohandada.

Toimeaine	Teadaolev koostoime ravimiga	Koostoime teise ravimiga
	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 koostoimeuringuid ei ole läbi viidud tervetel vabatahtlikel ega teistel populatsioonidel, välja arvatud siirdatud neeruga patsientidel, kellel täheldati tsüklosporiini suurenenud (keskmise 0...40%) muutuvat minimaalset kontsentratsiooni. Siirdatud neeruga patsientidel, kes saavad amlodipiini, tuleks jälgida tsüklosporiini kontsentratsiooni; vajadusel vähendada tsüklosporiini annust.
Perindopriil / Amlodipiin	Antihüpertensiivsed ravimid ja vasodilataatorid	Nende ravimite samaaegne kasutamine võib põhjustada Triveram'i hüpotensiivse toime suurenemist. Nitroglütseriini ja teiste nitraatide või muude vasodilataatorite samaaegne kasutamine võib põhjustada täiendavat vererõhu langust.

Tabel 1. Samaaegselt manustatavate ravimite toime atorvastatiini farmakokineetikale

Samaaegselt manustatav ravim ja annustamisskeem	Atorvastatiin		
	Annus	AUC <sup>&amp;</sup> suhe	Kliinilised soovitused <sup>#</sup>
Tipranaviir 500 mg kaks korda ööpäevas/ Ritonaviir 200 mg kaks korda ööpäevas, 8 päeva (14. kuni 21. päeval)	40 mg 1. päeval, 10 mg 20. päeval	9,4	Kui on vaja manustada samaaegselt atorvastatiiniga, ei tohi atorvastatiini ööpäevane annus ületada 10 mg. Soovitav on neid patsiente kliiniliselt jälgida.
Telapreviir 750 mg iga 8 tunni järel, 10 päeva	20 mg, üksikannus	7,9	
Tsüklosporiin 5,2 mg/kg ööpäevas, püsiv annus	10 mg, üks kord ööpäevas, 28 päeva	8,7	
Lopinaviir 400 mg kaks korda ööpäevas / Ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	20 mg, üks kord ööpäevas, 4 päeva	5,9	Kui on vaja manustada samaaegselt atorvastatiiniga, soovitatakse kasutada väiksemat atorvastatiini säilitusannust. 20 mg ületavate atorvastatiini annuste puhul soovitatakse patsiente kliiniliselt jälgida.
Klaritromütsiin 500 mg kaks korda ööpäevas, 9 päeva	80 mg, üks kord ööpäevas, 8 päeva	4,5	
Sakvinaaviir 400 mg kaks korda ööpäevas / Ritonaviir (300 mg kaks korda ööpäevas alates 5...7 päevast, 8. päeval suurendatakse annust 400 mg-ni kaks korda ööpäevas), 4...18. päeval; 30 minutit pärast atorvastatiini manustamist	40 mg, üks kord ööpäevas, 4 päeva	3,9	Kui on vaja manustada samaaegselt atorvastatiiniga, soovitatakse kasutada väiksemat atorvastatiini säilitusannust. 40mg ületavate atorvastatiini annuste puhul soovitatakse patsiente kliiniliselt jälgida.
Darunaviir 300 mg kaks korda ööpäevas / Ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 9 päeva	10 mg, üks kord ööpäevas, 4 päeva	3,4	

Samaaegselt manustatav ravim ja annustamisskeem	Atorvastatiin		
	Annus	AUC <sup>&amp;</sup> suhe	Kliinilised soovitused <sup>#</sup>
Itrakonasool 200 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva	40 mg, üksikannus	3,3	
Fosamprenaviir 700 mg kaks korda ööpäevas/ Ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	10 mg, üks kord ööpäevas, 4 päeva	2,5	
Fosamprenaviir 1400 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	10 mg, üks kord ööpäevas, 4 päeva	2,3	
Letermoviir 480 mg üks kord ööpäevas, 10 päeva	20 mg, üksikannus	3,29	Samaaegsel manustamisel koos letermoviiri sisaldavate ravimitega, ei tohi atorvastatiini annus ületada 20 mg ööpäevas.
Nelfinaviir 1250 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	10 mg, üks kord ööpäevas, 28 päeva	1,74 <sup>^</sup>	Spetsiifilised soovitused puuduvad.
Greipfruudimahla, 240 ml üks kord ööpäevas*	40 mg, üksikannus	1,37	Atorvastatiini ja suurtes kogustes greipfruudimahla koosmanustamine ei ole soovitatav.
Diltiaseem 240 mg üks kord ööpäevas, 28 päeva	40 mg, üksikannus	1,51	Patsientide asjakohane kliiniline jälgimine on soovitatav pärast diltiaseemi kasutamise algust ja pärast selle annuse kohandamist.
Erütromütsiin 500 mg neli korda ööpäevas, 7 päeva	10 mg, üksikannus	1,33	Soovitatakse väiksemat maksimaalset annust ja nende patsientide kliinilist jälgimist.
Amlodipiin 10 mg, üksikannus	80 mg, üksikannus	1,18	Spetsiifilised soovitused puuduvad.
Tsimetidiin 300 mg neli korda ööpäevas, 2 nädalat	10 mg, üks kord ööpäevas, 2 nädalat	1,00	Spetsiifilised soovitused puuduvad.
Kolestipool 10 mg kaks korda ööpäevas, 24 nädalat	40 mg, üks kord ööpäevas, 8 nädalat	0,74 <sup>**</sup>	Spetsiifilised soovitused puuduvad.
Magneesium- ja alumiiniumhüdroksiidist koosnev antatsiidide suspensioon, 30 ml neli korda ööpäevas, 2 nädalat	10 mg, üks kord ööpäevas, 15 päeva	0,66	Spetsiifilised soovitused puuduvad.
Efavirens 600 mg üks kord ööpäevas, 14 päeva	10 mg, 3 päeva	0,59	Spetsiifilised soovitused puuduvad.
Rifampitsiin 600 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva (koosmanustatuna)	40 mg üksikannus	1,12	Kui samaaegset manustamist ei saa vältida, on soovitatav atorvastatiini ja rifampitsiini täpselt ühel ajal manustada ja patsienti kliiniliselt jälgida.
Rifampitsiin 600 mg üks kord ööpäevas, 5 päeva (eraldi manustatuna)	40 mg üksikannus	0,20	
Gemfibrosiil 600 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva	40 mg üksikannus	1,35	Soovitatav on kasutada väiksemat algannust ja patsiente kliiniliselt jälgida.
Fenofibraat 160 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	40 mg üksikannus	1,03	Soovitatav on kasutada väiksemat algannust ja patsiente kliiniliselt jälgida.

Samaaegselt manustatav ravim ja annustamisskeem	Atorvastatiin		
	Annus	AUC <sup>&amp;</sup> suhe	Kliinilised soovitused <sup>#</sup>
Botsepreviir 800 mg kolm korda ööpäevas, 7 päeva	40 mg ühekordne annus	2,3	Soovitatav on kasutada väiksemat algannust ja patsiente kliiniliselt jälgida. Koosmanustamisel botsepreviiriga ei tohi ületada atorvastatiini ööpäevast annust 20 mg.
Glekapreviir 400 mg üks kord ööpäevas/ pibrentasviir 120 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	10 mg üks kord ööpäevas, 7 päeva	8,3	Manustamine koos glekapreviiri või pibrentasviiri sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Elbasviir 50 mg üks kord ööpäevas/ grasopreviir 200 mg üks kord ööpäevas, 13 päeva	10 mg ühekordne annus	1,95	Samaaegsel manustamisel koos elbasviiri või grasopreviiri sisaldavate ravimitega, ei tohi atorvastatiini annus ületada 20 mg ööpäevas.

Suurenemine on tähistatud kui “↑”, vähenemine kui “↓”

<sup>&</sup> x-kordse muutusena esitatud andmed näitavad lihtsat suhet koos ja eraldi manustatud atorvastatiini vahel (st 1 kord = muutust ei ole). Protsendi muutusena esitatud andmed näitavad protsendi erinevust eraldi manustatud atorvastatiinist (st 0% = muutust ei ole).

<sup>#</sup> Kliinilist olulisust vt lõikudest 4.4 ja 4.5.

\* Sisaldab üht või rohkemat ühendit, mis inhibeerivad CYP3A4 ja võivad suurendada CYP3A4 poolt metaboliseeritavate ravimite plasmakontsentratsiooni. 240-milliliitri klaasitäie greipfruudimahla manustamine põhjustas samuti aktiivse orto-hüdroksü-metaboliidi AUC vähenemist 20,4% võrra. Greipfruudimahla suured kogused (5 päeva jooksul üle 1,2 liitri päevas) suurendasid atorvastatiini AUC 2,5 korda ning aktiivsete HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (atorvastatiin ja metaboliidid) AUC 1,3 korda.

\*\* Suhe põhineb ühel proovil, mis on võetud 8...16 tunni jooksul pärast annust.

^ Kogu atorvastatiini ekvivalendi aktiivsus.

Tabel 2. Atorvastatiini toime samaaegselt manustatavate ravimite farmakokineetikale

Atorvastatiini annustamisskeem	Samaaegselt manustatav ravim		
	Ravim/annus (mg)	AUC <sup>&amp;</sup> suhe	Kliinilised soovitused
80 mg, üks kord ööpäevas, 10 päeva	Digoksiin, 0,25 mg, üks kord ööpäevas, 20 päeva	1,15	Digoksiini võtvaid patsiente tuleb vastavalt jälgida.
40 mg, üks kord ööpäevas, 22 päeva	Suukaudne kontratseptiiv üks kord ööpäevas, 2 kuud - noretindroon 1 mg - etüüülöstradiool 35 µg	1,28 1,19	Spetsiifilised soovitused puuduvad.
80 mg, üks kord ööpäevas, 15 päeva	*Fenasoon, 600 mg, üksikannus	1,03	Spetsiifilised soovitused puuduvad.
10 mg, üksikannus	Tipranaviir 500 mg kaks korda ööpäevas/ritonaviir 200 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva	1,08	Spetsiifilised soovitused puuduvad.
10 mg, üksikannus, 4 päeva	Fosamprenaviir 1400 mg, kaks korda ööpäevas, 14 päeva	0,73	Spetsiifilised soovitused puuduvad.
10 mg, üksikannus, 4 päeva	Fosamprenaviir 700 mg kaks korda ööpäevas/ ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva	0,99	Spetsiifilised soovitused puuduvad.

Suurenemine on tähistatud kui “↑”, vähenemine kui “↓”

& Protsendi muutusena esitatud andmed näitavad protsendi erinevust eraldi manustatud atorvastatiinist (st 0% = muutust ei ole).

\* Atorvastatiini ja fenasooni annuste korduval koosmanustamisel oli fenasooni kliirensile vähene või mittetuvastatav mõju.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Triveram on raseduse ja imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### *Fertiilses eas naised*

Fertiilses eas naised peavad kasutama Triveram-ravi ajal tõhusaid rasestumisvastaseid meetmeid (vt lõik 4.3).

### *Rasedus*

#### Atorvastatiin

Ohutus rasedatel naistel ei ole tõestatud. Kontrollitud kliinilisi uuringuid atorvastatiiniga ei ole rasedatel naistel läbi viidud. Harvadel juhtudel on kirjeldatud kaasasündinud väärarenguid pärast emakasisest ekspositsiooni HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritele. Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Enam ravimine atorvastatiiniga võib vähendada kolesterooli biosünteesi eelühendiks oleva mevalonaadi sisaldust lootes. Ateroskleroos on krooniline protsess ja lipiidide taset langetavate ravimite kasutamise rasedusaegsel tavapärasel katkestamisel peaks olema vähene mõju primaarse hüperkolesteroleemiaga seonduvatele pikaajalistele riskidele.

Neil põhjustel ei tohi atorvastatiini kasutada naistel, kes on rasedad, püüavad rasestuda või kahtlustavad, et on rasedad. Ravi atorvastatiiniga tuleb peatada raseduse lõpuni või kuni on kindlaks tehtud, et naine ei ole rase (vt lõik 4.3).

#### Perindopriil

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

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 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).

### *Imetamine*

#### Atorvastatiin

Ei ole teada, kas atorvastatiin või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Rottidel on atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide kontsentratsioon vereplasmas ning piimas samasugune (vt lõik 5.3). Tingituna tõsiste kõrvaltoimete tekkimise võimalusest ei tohi atorvastatiini võtvad naised oma lapsi imetada. Imetamise ajal on atorvastatiini kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### Perindopriil

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

### Amlodipiin

Amlodipiin eritub rinnapiima. Hinnanguliselt jääb imiku saadav annus ema annusega võrreldes kvartiilide vahemikku 3...7%, maksimaalselt 15%. Amlodipiini toime imikutele ei ole teada.

### **Fertiilsus**

#### Atorvastatiin

Loomkatsetes ei olnud atorvastatiinil mõju isas- ega emasloomade viljakusele (vt lõik 5.3).

#### Perindopriil

Toime reproduktsioonivõimele ja viljakusele puudub.

### Amlodipiin

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

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Uuringuid Triveram'i toimest autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud.

- Atorvastatiin mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.
- Perindopriil ei mõjuta otseselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuid mõnedel patsientidel võivad vererõhu langusest tekkida individuaalsed reaktsioonid, eriti ravi alguses või kombinatsioonis teiste antihüpertensiivsete ravimitega.
- Amlodipiin võib mõjutada väheselt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui amlodipiini võtval patsiendil tekib pearinglus, peavalu, väsimus või iiveldus, võib reaktsioonivõime olla halvenenud.

Selle tulemusena võib Triveram'i võtvatel patsientidel autojuhtimise või masinate käsitlemise võime väheneda. Vajalik on ettevaatus, eriti ravi alguses.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed atorvastatiini, perindopriili ja amlodipiini eraldi manustamisel on: nasofarüingiit, ülitundlikkus, hüperglükeemia, peavalu, kurgu,- neeluvalu, epistaksis, kõhukinnisus, kõhupuhitus, düspepsia, iiveldus, kõhulahtisus, muutused soolestiku töös, lihasvalu, liigesvalu, valu jäsemetes, lihasspasmid, liigeste turse, pahkluu turse, seljavalu, maksafunktsiooni testide häire, vere kreatiniinisalduse suurenemine, uimasus, pearinglus, palpitatsioonid, nahaõhetus, kõhuvalu, turse, väsimus, paresteesia, nägemiskahjustus, diploopia, tinnitus, vertigo, hüpotensioon, köha, düspnoe, oksendamine, düsgeusia, lööve, sügelus, asteenia.

### Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Ravi ajal atorvastatiini, perindopriili ja amlodipiiniga on täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid, mis on reastatud allpool vastavalt MedDRA organsüsteemide klassile ja esinemissagedusele järgmise konventsiooni 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 (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemide klass	Kõrvaltoimed	Sagedus		
		Atorvastatiin	Perindopriil	Amlodipiin
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	Nasofarüngiit	Sage	-	-
	Riniit	-	Väga harv	Aeg-ajalt
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	Trombotsütopeenia	Harv	Väga harv	Väga harv
	Leukopeenia/neutropeenia	-	Väga harv	Väga harv
	Eosinofiilia	-	Aeg-ajalt*	-
	Agranulotsütoos või pantsütopeenia	-	Väga harv	-
	Haemolüütiline anaemia kaasasündinud G-6PDH puudulikkusega patsientidel	-	Väga harv	-
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	Ülitundlikkus	Sage	-	Väga harv
	Anafülaksia	Väga harv	-	-
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>	Antidiureetilise hormooni liignõrjustuse sündroom	-	Harv	-
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	Hüperglükeemia	Sage	-	Väga harv
	Hüpoglükeemia	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt *	-
	Hüponatreemia	-	Aeg-ajalt *	-
	Hüperkaleemia, mis on ravi lõpetamisel pöörduv (vt lõik 4.4)	-	Aeg-ajalt *	-
	Anoreksia	Aeg-ajalt	-	-
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	Unetus	Aeg-ajalt	-	Aeg-ajalt
	Meeleolu muutused (sh ärevus)	-	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Unehäired		Aeg-ajalt	-
	Depressioon	-	Aeg-ajalt *	Aeg-ajalt
	Õudusunenäod	Aeg-ajalt	-	-
	Segasusseisund	-	Väga harv	Harv
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Uimasus	-	Aeg-ajalt *	Sage
	Pearinglus	Aeg-ajalt	Sage	Sage
	Peavalu	Sage	Sage	Sage
	Treemor	-	-	Aeg-ajalt
	Düsgeusia	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
	Minestus	-	Aeg-ajalt *	Aeg-ajalt
	Hüpoesteesia	Aeg-ajalt	-	Aeg-ajalt
	Paresteesia	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
	Hüpertoonia	-	-	Väga harv
	Perifeerne neuropaatia	Harv	-	Väga harv
	Insult, mis võib kõrge riskiga patsientidel olla sekundaarne raskele hüpertensioonile (vt lõik 4.4)	-	Väga harv	-
	Amneesia	Aeg-ajalt	-	-
	Ekstrapüramidaalsed häired (ekstrapüramidaalne sündroom)	-	-	Teadmata
	<b>Silma kahjustused</b>	Nägemiskahjustus	Harv	Sage
Diploopia		-	-	Sage
Hägune nägemine		Aeg-ajalt	-	-
	Tinnitus	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt

MedDRA organsüsteemide klass	Kõrvaltoimed	Sagedus		
		Atorvastatiin	Perindopriil	Amlodipiin
<b>Kõrva- ja labürindi kahjustused</b>	Vertiigo	-	Sage	-
	Kuulmiskadu	Väga harv	-	-
<b>Südame häired</b>	Müokardiinfarkt, mis võib kõrge riskiga patsientidel olla sekundaarne liigsele hüpotensioonile (vt lõik 4.4)	-	Väga harv	Väga harv
	Stenokardia (vt lõik 4.4)	-	Väga harv	-
	Arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendus)	-	Väga harv	Aeg-ajalt
	Tahhükardia	-	Aeg-ajalt *	-
	Palpitatsioonid	-	Aeg-ajalt *	Sage
<b>Vaskulaarsed häired</b>	Hüpotensioon (ja sellega seotud toimed)	-	Sage	Aeg-ajalt
	Vaskuliit	-	Aeg-ajalt *	Väga harv
	Nahaõhetus	-	Harv *	Sage
	Raynaud' fenomen	-	Teadmata	-
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	Kurgu-neeluvalu	Sage	-	-
	Epistaksis	Sage	-	-
	Kõha	-	Sage	Aeg-ajalt
	Düspnoe	-	Sage	Sage
	Bronhospasm	-	Aeg-ajalt	-
	Eosinofiilne kopsupõletik	-	Väga harv	-
<b>Seedetrakti häired</b>	Iiveldus	Sage	Sage	Sage
	Oksendamine	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
	Üla- ja alakõhuvalu	Aeg-ajalt	Sage	Sage
	Düspepsia	Sage	Sage	Sage
	Kõhulahtisus	Sage	Sage	Sage
	Kõhukinnisus	Sage	Sage	Sage
	Suukuivus	-	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Pankreatiit	Aeg-ajalt	Väga harv	Väga harv
	Gastriit	-	-	Väga harv
	Igemete hüperplaasia	-	-	Väga harv
	Muutused soolestiku töös	-	-	Sage
	Eruktatsioon	Aeg-ajalt	-	-
	Kõhugaasid	Sage	-	-
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	Tsütolüütiline või kolestaatiline hepatiit (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt	Väga harv	Väga harv
	Ikterus	-	-	Väga harv
	Kolestaas	Harv	-	-
	Maksapuudulikkus	Väga harv	-	-
	Lööve	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt
	Sügelus	Aeg-ajalt	Sage	Aeg-ajalt

MedDRA organsüsteemide klass	Kõrvaltoimed	Sagedus			
		Atorvastatiin	Perindopriil	Amlodipiin	
Naha ja nahaaluskoehäired	Urtikaaria	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	
	Purpur	-	-	Aeg-ajalt	
	Nahavärvuse muutus	-	-	Aeg-ajalt	
	Hüperhidroos	-	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	
	Eksanteem	-	-	Aeg-ajalt	
	Alopeetsia	Aeg-ajalt	-	Aeg-ajalt	
	Angioödeem (vt lõik 4.4)	Harv	Aeg-ajalt	Väga harv	
	Eksfoliatiivne dermatiit	-	-	Väga harv	
	Pemfigoid	-	Aeg-ajalt *	-	
	Psoriaasi süvenemine	-	Harv*	-	
	Stevensi-Johnsoni sündroom	Harv	-	Väga harv	
	Valgustundlikkuse reaktsioon	-	Aeg-ajalt *	Väga harv	
	Toksiline epidermaalne nekroolüüs	Harv	-	Teadmata	
	Multiformne erüteem	Harv	Väga harv	Väga harv	
	Lihaste, luustiku ja sidekoehäired	Liigeste turse	Sage	-	-
Pahkluu turse		-	-	Sage	
Valu jäsemetes		Sage	-	-	
Artralgia		Sage	Aeg-ajalt *	Aeg-ajalt	
Lihasspasmid		Sage	Sage	Sage	
Müalgia		Sage	Aeg-ajalt *	Aeg-ajalt	
Seljavalu		Sage	-	Aeg-ajalt	
Kaelavalu		Aeg-ajalt	-	-	
Lihaväsimus		Aeg-ajalt	-	-	
Müopaatia		Harv	-	-	
Müosiit		Harv	-	-	
Rabdomüolüüs		Harv	-	-	
Liharebend		Harv	-	-	
Tendinopaatia, millega vahel kaasneb rebestus		Harv	-	-	
Luupusesarnane sündroom		Väga harv	-	-	
Immunvahendatud nekrotiseeriv müopaatia (vt lõik 4.4)		Teadmata	-	-	
Neerude ja kuseteede häired		Urineerimishäired	-	-	Aeg-ajalt
		Noktuuria	-	-	Aeg-ajalt
	Pollakiuuria	-	-	Aeg-ajalt	
	Neerupuudulikkus	-	Aeg-ajalt	-	
	Äge neerupuudulikkus	-	Harv	-	
	Anuuria/oliguuria	-	Harv *	-	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Erektiioonihäired	-	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt	
	Günekomastia	Väga harv	-	Aeg-ajalt	
	Asteenia	Aeg-ajalt	Sage	Sage	

MedDRA organsüsteemide klass	Kõrvaltoimed	Sagedus		
		Atorvastatiin	Perindopriil	Amlodipiin
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väsimus	Aeg-ajalt	-	Sage
	Turse	-	-	Väga sage
	Rinnavalu	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt *	Aeg-ajalt
	Valu	-	-	Aeg-ajalt
	Halb enesetunne	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt *	Aeg-ajalt
	Perifeerne turse	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt *	-
	Palavik	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt *	-
	Uuringud	Vere ureasisalduse suurenemine	-	Aeg-ajalt *
Vere kreatiniinisalduse suurenemine		-	Aeg-ajalt *	-
Maksaensüümide aktiivsuse tõus		-	Harv	Väga harv **
Vere bilirubiinisalduse suurenemine		-	Harv	-
Kehakaalu tõus		Aeg-ajalt	-	Aeg-ajalt
Valgevererakkude esinemine uriinis		Aeg-ajalt	-	-
Kehakaalu langus		-	-	Aeg-ajalt
Häired maksafunktsiooni testides		Sage	-	-
Kreatiinkinaasi suurenemine veres		Sage	-	-
Hemoglobiini ja hematokriti vähenemine veres		-	Väga harv	-
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsitused	Kukkumine	-	Aeg-ajalt *	-

\* Esinemissagedus on arvatud kõrvaltoimete kliiniliste uuringute käigus avastatud spontaansete teatiste alusel

\*\*Enamasti koos kolestaasiga

Sarnaselt teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamisega on atorvastatiini saanud patsientidel täheldatud seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemist. Need muutused olid tavaliselt kerged ja mööduvad ega vajanud ravi katkestamist. Kliiniliselt oluline (>3 korda üle normi ülemise piiri) seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemine esines 0,8%-l atorvastatiini saanud patsientidest. See suurenemine oli annusest sõltuv ja kõikidel patsientidel mööduv.

2,5% patsientidest, kellele manustati atorvastatiini kliinilistes uuringutes, täheldati nii nagu teistegi HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite kasutamisel seerumi kreatiinkinaasi (CK) aktiivsuse suurenemist rohkem kui 3 korda üle normi ülemise piiri. Suurenemist rohkem kui 10 korda üle normi ülemise piiri esines 0,4% atorvastatiiniga ravitud patsientidest (vt lõik 4.4).

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud mõnede statiinidega:

- seksuaalfunktsiooni häired;
- depressioon;
- erandlikel juhtudel interstitsiaalne kopsuhaigus, eriti pikaajalise ravi korral (vt lõik 4.4);
- diabeet: esinemissagedus sõltub riskitegurite olemasolust või puudumisest (vere glükoosisisaldus tühja kõhuga  $\geq 5,6$  mmol/l, KMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglütseriidide tõusnud tase, anamneesis hüpertensioon).

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

## 4.9 Üleannustamine

Info Triveram'i üleannustamise kohta inimesel puudub.

***Atorvastatiin:***

Sümptomid ja ravi

Atorvastatiini üleannustamise puhul ei ole spetsiifilist ravi. Kui peaks esinema üleannustamine, tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajadusel rakendada toetavaid meetmeid. Jälgida tuleb maksafunktsiooni teste ja seerumi CK tasemeid. Ulatusliku seondumise tõttu plasmavalkudega ei ole oodata, et hemodialüüs atorvastatiini kliirensit oluliselt suurendaks.

***Perindopriil:***

Sümptomid:

AKE inhibiitorite üleannustamisega seotud nähud võivad hõlmata hüpotensiooni, tsirkulatoorset šokki, elektrolüütide tasakaaluhäireid, neerupuudulikkust, hüperventilatsiooni, tahhükardiat, palpitatsioone, bradükardiat, pearinglust, ärevust ja köha.

Ravi:

Üleannustamise soovituslik ravi on 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidilahuse infusioon. Kui tekib hüpotensioon, tuleb patsient asetada lamavasse asendisse. Võimalusel võib kaaluda ka angiotensiin II infusiooni ja/või katehhoolamiinide intravenooset manustamist. Perindopriili saab eemaldada süsteemsest vereringest dialüüsi abil (vt lõik 4.4). Ravi südamestimulaatoriga tuleb kaaluda ravi-resistentse bradükardia korral. Pidevalt tuleb jälgida elulisi näitajaid, seerumi elektrolüütide taset ja kreatiniini kontsentratsiooni plasmas.

***Amlodipiin:***

Tahtliku üleannustamise kogemused inimestel on piiratud.

Sümptomid:

Olemasolevatest andmetest nähtub, et rohke üleannustamine võib põhjustada ulatuslikku perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalikku reflektorset tahhükardiat. Teatatud on märkimisväärse ja arvatavasti pikaajase süsteemse hüpotensiooni juhtumitest, mis ulatuvad surmaga lõppeva šokini.

Amlodipiini üleannustamise tulemusena on harva teatatud mittekardiogeensest kopsutursest, mis võib ilmned hilinenud algusega (24...48 tundi pärast manustamist) ja vajada ventilatsiooni toetamist. Varased elustavad meetmed (sealhulgas vedeliku ülekoormus) perfusiooni ja südame väljutusmahu säilitamiseks võivad olla seisundit süvendavad tegurid.

Ravi:

Amlodipiini üleannustamisel tekkinud kliiniliselt olulise hüpotensiooni korral on vajalik aktiivne südame-veresoonkonda toetav ravi, sealhulgas südame- ja kopsufunktsiooni sage jälgimine, jäsemete ülestõstmine ja ringleva veremahu ning uriinierituse jälgimine. Veresoonte toonuse ja vererõhu taastamiseks võib kasu olla vasokonstriktoritest, eeldusel, et selleks ei ole mingeid vastunäidustusi. Intravenoosne kaltsiumglükonaat võib aidata pöörata kaltsiumkanalite blokeerimise tagajärgi. 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.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

**Farmakoterapeutiline rühm:** Lipiidisisaldust muutvate ainete kombinatsioonid, **ATC kood:** C10BX11

Toimemehhanism:

### ***Atorvastatiin***

Atorvastatiin on HMG-CoA reduktaasi selektiivne konkureeriv inhibiitor, ensüüm, mis reguleerib 3-hüdroksü-3-metüülglutarüülkoensüüm A steroolide (sh kolesterool) eelühendiks mevalonaadiks muutumise kiirust. Maksas inkorporeeritakse triglütseriidid ja kolesterool väga madala tihedusega lipoproteiini (*very low-density lipoproteins*, VLDL) koosseisu ja vabastatakse plasmas transportimiseks perifeersetesse kudedesse. Madala tihedusega lipoproteiin (*low-density lipoprotein*, LDL) tekib VLDL-st ja kataboliseeritakse peamiselt LDL suhtes kõrge afiinsusega retseptori (LDL-retseptor) poolt.

### ***Perindopriil***

Perindopriil on ensüümi inhibiitor, mis muudab angiotensiin I angiotensiin II-ks (angiotensiini konverteeriv ensüüm – ACE). Konverteeriv ensüüm ehk kinaas on eksopeptidaas, mis võimaldab muuta angiotensiin I vasokonstriktorseks angiotensiin II-ks, lagundades veresooni laiendava bradükiniini inaktiivseks heptapeptiidiks. ACE pärssimise tulemuseks on angiotensiin II sisalduse vähenemine plasmas, mis aktiveerib plasma reniini, inhibeerides reniini vallandumise negatiivset tagasisidet ja vähendab aldosterooni sekretsiooni. Kuna ACE inaktiveerib bradükiniini, põhjustab ACE inhibiitori kasutamine bradükiniini suurema aktiivsuse ringlevates ja lokaalsetes kallikreiniini süsteemides (ja seega ka prostaglandiinsüsteemi aktiveerumise). Võimalik, et selline mehhanism aitab kaasa ACE 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 ACE aktiivsust pärssivat toimet.

### ***Amlodipiin***

Amlodipiin on dihüdropüridiiniide gruppi kuuluv kaltsiumioonide sissevoolu inhibiitor (aeglase kanali blokaator või kaltsiumioonide antagonist), mis takistab kaltsiumioonide transmembraanset transporti südame ja veresoonte silelihasrakkudesse.

### Farmakodünaamilised toimed:

#### ***Atorvastatiin***

Atorvastatiin alandab plasma kolesterooli ja lipoproteiinide kontsentratsiooni seerumis inhibeerides HMG-CoA reduktaasi ja seejärel kolesterooli biosünteesi maksas ning suurendab maksas hepatotsüütide pinnal LDL-retseptorite arvu LDL-i sidumise ja katabolismi suurendamiseks. Atorvastatiin vähendab LDL-produktsiooni ja LDL-partiklite arvu. Atorvastatiin suurendab märgatavalt ja kestvalt LDL-i retseptorite aktiivsust, millele lisandub soodne toime tsirkuleerivate LDL-partiklite kvaliteedile. Atorvastatiin on efektiivne LDL-kolesterooli vähendamisel homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel, populatsioonil, kes tavaliselt ei reageeri ravile lipiidide sisaldust vähendavate ravimitega.

#### ***Perindopriil***

##### *Hüpertensioon:*

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

Perindopriil vähendab perifeerset vaskulaarset resistentsust, mille tagajärjel vererõhk langeb. Selle tulemusena perifeerne verevool suureneb, kuid südame löögisagedus ei tõuse.

Renaalne verevool reeglina suureneb, kuid glomerulaarfiltratsioon (GFR) tavaliselt ei muutu.

##### *Südamepuudulikkus:*

Vähendades südame eel- ja järelkoormust vähendab perindopriil südame koormust.

#### ***Amlodipiin***

Amlodipiini antihüpertensiivne toime tuleneb selle otsesest lõõgastavast toimest veresoonesena silelihastele. Täpset mehhanismi, mille abil amlodipiin põhjustab stenokardiavalude taandumise, ei ole veel määratletud; siiski on teada, et amlodipiin alandab kogu isheemilist koormust kahel järgneval viisil:

- 1) Amlodipiin laiendab perifeerseid arterioole, vähendades seega üleüldist perifeerset resistentsust (järelkoormust), mille vastu süda pidevalt töötab. Stabiilse südame löögisageduse korral väheneb alanenud koormusega südames müokardi energiatarbimine ning hapnikuvajadus.
- 2) Amlodipiini toimetehhanism hõlmab tõenäoliselt ka peamiste koronaararterite ja –arterioolide laiendamist, seda nii normaalsetes kui ka isheemilistes piirkondades. Veresoonte dilatatsiooni tõttu paraneb hapniku transport südamelihasesse nendel patsientidel, kellel esineb koronaarspasme (Prinzmetali või variantstenokardia).

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Triveram`i toimet haigestumisele ja suremusele ei ole uuritud.

#### **Atorvastatiin**

Annuse-vastuse uuringus on näidatud, et atorvastatiin vähendab üldkolesterooli (30%...46%), LDL-kolesterooli (41%...61%), apolipoproteiin B (34%...50%) ja triglütseriidide (14%...33%) kontsentratsiooni ning samal ajal põhjustab HDL-kolesterooli ja apolipoproteiin A1 kontsentratsioonide erinevat suurenemist. Need tulemused on ühesugused nii heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga kui ka hüperkolesteroleemia mitteperekondlike vormidega ja segatüüpi hüperlipideemiaga patsientidel, sealhulgas insuliinsõltumatu suhkurtõvega patsientidel. On tõestatud, et üldkolesterooli, LDL-kolesterooli ja apolipoproteiin B kontsentratsiooni vähenemine vähendab kardiovaskulaarsete tüsistuste ja kardiovaskulaarse suremuse riski.

#### *Homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia*

Mitmekeskuselises, 8 nädalat kestnud ravimi tasuta kasutamise avatud uuringus, millel oli vabatahtlik varieeruva pikkusega pikendatud faas, osales 335 patsienti, kellest 89-l tuvastati homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia. Nendel 89 patsiendil vähenes LDL-C keskmiselt ligikaudu 20%. Atorvastatiini manustati annustes kuni 80 mg ööpäevas.

#### *Kardiovaskulaarse haiguse ennetamine*

ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) on 2x2 faktoriaalse disainiga rahvusvaheline randomiseeritud uuring. ASCOT`i eesmärgiks oli võrrelda kahe antihüpertensiivse raviskeemi toimet 19257-l patsiendil (*Blood Pressure Lowering Arm – ASCOT-BPLA*) ja 10 mg atorvastatiini lisamist võrreldes platseeboga 10305-l patsiendil (*Lipid Lowering Arm – ASCOT-LLA*) fataalsele ja mittefataalsele kardiovaskulaarsele haigusele.

Neid atorvastatiini toimeid fataalsele ja mittefataalsele kardiovaskulaarsele haigusele hinnati hüpertensiivsetel patsientidel, vanuses 40...79 aastat, kes ei olnud varem põdenud müokardiinfarkti ega saanud stenokardia ravi ja kelle TC tase oli  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Kõikidel patsientidel oli vähemalt 3 järgmistest eelnevalt määratletud kardiovaskulaarsetest riskifaktoritest: meessugu, vanus  $\geq 55$  aastat, suitsetamine, diabeet, südame isheemiatõve esinemine esimese astme sugulasel, TC:HDL-C  $> 6$ , perifeersete veresoonte haigus, vasaku vatsakese hüpertroofia, varasem tserebrovaskulaarne sündmus, spetsiifilised kõrvalekalded EKG-s, proteiinuuria/albuminuuria.

Patsiendid said antihüpertensiivset ravi amlodipiini või atenolooliga. Et saavutada vererõhu kontrolli ( $< 140/90$  mmHg mitte-diabeetikutel,  $< 130/80$  mmHg diabeediga patsientidel), võib amlodipiini rühmas lisada perindopriili ja atenolooli rühmas lisada bendroflumetiasiidi.

Patsiendid said hüpertensioonivastast ravi (kas amlodipiinil või atenoloolil põhineva skeemi järgi) ja kas ööpäevas 10 mg atorvastatiini (n= 5168) või platseebot (n=5137).

Amlodipiini ja atorvastatiini kombinatsiooni tulemusel vähenes esmase kombineeritud tulemusnäitajana letaalse lõppega koronaarhaiguse ja mitteletaalse müokardiinfarkti risk 53% (95%CI [0,31; 0,69], p <0.0001) võrreldes platseebo+ amlodipiini ravirühmaga ning 39% (95%CI [0,08; 0,59], p <0,016) võrreldes atorvastatiini+ atenolooli ravirühmaga.

ASCOT-LLA alarühma patsientidel, kes said samaaegset ravi atorvastatiini, perindopriili ja amlodipiiniga (n=1814) täheldati *post-hoc* analüüsi käigus 38%-list langust letaalse lõppega koronaarhaiguse ja mitteletaalse müokardiinfarkti juhtudes (95%CI [0,36; 1,08]) võrreldes atorvastatiini, atenolooli ja bendroflumetiasiidiga (n=1978). Samuti esines märkimisväärne langus, 24%, kogu kardiovaskulaarsetes juhtudes ja protseduurides (95%CI [0,59;0,97]), 31%-line langus koronaarhaiguse juhtudes (95%CI [0,48;1,00]) ja oluline langus, 50%, fataalsete ja mittefataalsete

insuldi juhtudes (95%CI [0,29;0,86]), 39% liitlusemusena müokardiinfarkti, fataalsete koronaarjuhtude ja koronaar-resvaskularisatsiooni protseduurides (95%CI (0,38;0,97]) ja 42% liitlusemusena kardiovaskulaarse suremuse, müokardiinfarkti ja insuldi juhtudes (95%CI [0,40;0,85]).

### ***Perindopriil***

#### *Hüpertensioon:*

Maksimaalne antihüpertensiivne toime saabub 4...6 tundi pärast ühekordset perindopriili annust ja toime püsib vähemalt 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 tagasilöögiefekte.

Perindopriil vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

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

Abistav ravi tiasiidiga toob kaasa aditiivset tüüpi sünergia. Samuti vähendab AKE inhibiitori kombineerimine tiasiididega 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 (12218) üle 18 aasta vanust patsienti randomiseeriti 8 mg perindopriil tertbutüülamiini (ekvivalentne 10 mg perindopriilarginiinile) (n=6110) või platseeboga rühma (n=6108).

Uuringus osalenutel oli südame isheemiatõve tunnuseid 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 beetablokaatorid.

Peamine efektiivsuse hindamise kriteerium oli kombinatsioon kardiovaskulaarsest suremusest, mitteeluohlikust müokardiinfarktist ja/või edukalt ravitud südameseiskusest. Ravi 8 mg perindopriil tertbutüülamiiniga (ekvivalentne 10 mg perindopriilarginiinile) üks kord ööpäevas andis märkimisväärse esmase tulemusnäitaja 1,9% vähenemise (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).

#### Muu: reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*ON*going *TE*lmisartan *Al*one and *in* 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 südameveresoonkonna või ajuveresoonkonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonkonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteraapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste AKE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori antagonistide jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori antagonistide ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

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

kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

### **Amlodipiin**

Hüpertensiooniga patsientidel 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 segmenti 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.

### *Koronaararteritõvega patsiendid*

Amlodipiini efektiivsust kliiniliste juhtude ennetamisel koronaararteritõvega patsientidel hinnati sõltumatus, mitmekeskuselises, 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. Efektiivuse peamised tulemused on esitatud allolevas tabelis. Tulemused näitavad, et ravi amlodipiiniga saab seostada koronaararteritõvega patsientidel väiksema hospitaliseerimise arvuga stenokardia ja revaskulariseerimisprotseduuride tõttu.

### **Oluliste kliiniliste tulemuste juhud CAMELOT uuringus**

Tulemused	<u>Kardiovaskulaarsete juhtude määr,</u> <u>No. (%)</u>			<u>Amlodipiin vs. platseebo</u>	
	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)	0,003
<u>Individaalsed juhud</u>					
Koronaarne resvaskularisatsioon	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-fataalse lõppega müokardiinfarkt	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37...1,46)	0,37
Insult või mööduv isheemiline atakk	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 uus teke	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50...13,4)	0,24

Lühendid: CI: usaldusintervall.

### *Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel*

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.

Amlodipiini pikaajases platseebokontrollitud jätku-uuringus (PRAISE 2) NYHA III ja IV klassi kuuluvatel südamepuudulikkusega patsientidel, kellel puudusid isheemia tõvele 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 amlodipiini ravi kopsuturse juhtude arvu suurenemisega.

### *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 uuemaid ravimeetmeid: amlodipiin 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriil 10...40 mg ööpäevas (AKE inhibiitor) kerge kuni mõõduka hüpertensiooni korral esimese rea ravimina, võrdluses 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 südamisheemiatõve (CHD) lisariskifaktor, mille hulka kuuluvad: eelnev müokardiinfarkt või -insult (>6 kuud enne uuringusse kaasamist) või dokumenteeritud muu ateroskleroosiline südameveresoonehaigus (kokku 51,5%), II 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]  $p<0,001$ ). Samuti ei esinenud amlodipiinipõhise ning kloortalidoonipõhise ravigruppide vahel üldsuremuse erinevust (RR 0,96 95% CI [0,89...1,02]  $p=0,20$ ).

### Lapsed

Andmed Triveram'i kasutamise kohta lastel puuduvad.

Euroopa Ravimiamet on ravimispetsiifiliselt peatanud kohustuse esitada Triveram'iga läbi viidud uuringute tulemused laste kõigi alarühmade kohta isheemilise koronaararterite haiguse, hüpertensiooni ja kolesteroolitaseme tõusu ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Ravimite koostoimeuuringus tervetel vabatahtlikel suurenes 40 mg atorvastatiini, 10 mg perindopriilarginiini ja 10 mg amlodipiini koosmanustamisel atorvastatiini AUC 23%, mis ei ole kliiniliselt oluline. Perindopriili maksimaalne kontsentratsioon suurenes ligikaudu 19%, kuid perindopriilaadi, aktiivse metaboliidi farmakokineetika jäi muutumatuks. Manustamisel koos atorvastatiini ja perindopriiliga ei erinenud amlodipiini imendumiskiirus- ja määr oluliselt sellest, kui amlodipiini manustati üksinda.

### ***Atorvastatiin***

#### Imendumine

Atorvastatiin imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti; maksimaalsed plasmakontsentratsioonid ( $C_{max}$ ) saavad 1...2 tunni jooksul. Imendumise määr suureneb proportsionaalselt atorvastatiini annusega. Pärast suukaudset manustamist on biosaadavus

atorvastatiini õhukese polümeerikattega tablettidest 95...99% võrrelduna suukaudse lahusega. Atorvastatiini absoluutne biosaadavus on ligikaudu 12% ja HMG-CoA reduktaasi inhibeeriva toime süsteemne biosaadavus ligikaudu 30%. Väike süsteemne biosaadavus on tingitud presüsteemsest kliirensist seedetrakti limaskestas ja/või metabolismist esmasel maksapassaažil.

#### Jaotumine

Atorvastatiini keskmine jaotusruumala on ligikaudu 381 l. Atorvastatiin on  $\geq 98\%$  ulatuses seondunud plasmavalkudega.

#### Biotransformatsioon

Atorvastatiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A4 vahendusel orto- ja parahüdroksüülitud derivaatideks ja mitmesugusteks beeta-oksüdatsiooni produktideks. Arvestamata teisi metabolismi radasid metaboliseeritakse need ühendid edasi glükuroniseerimise kaudu. HMG-CoA reduktaasi *in vitro* inhibeerimine orto- ja parahüdroksüülitud metaboliitide poolt on võrdväärne atorvastatiiniga. Ligikaudu 70% HMG-CoA reduktaasi inhibeerivast toimest omistatakse veres ringlevatele aktiivsetele metaboliitidele.

#### Eritumine

Atorvastatiin elimineeritakse pärast hepaatilist ja/või ekstrahepaatilist metabolismi peamiselt sapiga. Siiski, tõenäoliselt ei läbi ravim märkimisväärset enterohepaatilist retsirkulatsiooni. Atorvastatiini keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg inimestel on ligikaudu 14 tundi. HMG-CoA reduktaasi inhibeeriva toime poolväärtusaeg on aktiivsete metaboliitide tõttu ligikaudu 20...30 tundi. Atorvastatiin on maksa transportvalkude, orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidtransporterite 1B1 (OATP1B1) ja 1B3 (OATP1B3) substraat. Atorvastatiini metaboliidid on OATP1B1 substraadid. Atorvastatiin on teadaolevalt ka väljavoolutransporterite, nagu P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat, mis võib piirata atorvastatiini imendumist soolestikus ja sapikliirensit.

#### Eripopulatsioonid

*Eakad:* Atorvastatiini ja tema aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid on tervetel eakatel suuremad kui noortel täiskasvanutel, samas kui toime lipiidele oli võrreldav toimega nooremate patsientide populatsioonidele.

*Sugu:* Atorvastatiini ja tema aktiivsete metaboliitide kontsentratsioonid naistel erinevad meeste omadest (Naised: ligikaudu 20% kõrgem C<sub>max</sub> ja ligikaudu 10% väiksem AUC). Need erinevused ei olnud kliiniliselt olulised ega põhjustanud meestel ja naistel mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi toimetes lipiididele.

*Neerukahjustus:* Neeruhaigus ei mõjuta atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioone ega toimet lipiididele.

*Maksakahjustus:* Kroonilise alkohoolse maksakahjustusega patsientidel (Childs-Pugh' B) on atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioonid oluliselt suurenenud (C<sub>max</sub> ligikaudu 16 korda ja AUC ligikaudu 11 korda).

*SLOC1B1 polümorfism:* kõikide HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite, sealhulgas atorvastatiini hepatotsüütidesse haaramine on seotud OATP1B1 transporteriga. SLCO1B1 polümorfismiga patsientidel on atorvastatiini ekspositsiooni suurenemise oht, mis võib põhjustada rabdomüolüüsi riski suurenemist (vt lõik 4.4). OATP1B1 transporterit kodeeriva geeni polümorfism (SLCO1B1 c.521CC) on seotud 2,4 korda suurema atorvastatiini ekspositsiooniga (AUC) kui ilma selle genotüübi variandita isikutel (c.521TT). Nendel patsientidel on võimalik ka atorvastatiini geneetiliselt vähenenud hepatotsüütidesse haaramine. Selle võimalikud tagajärjed ravimi efektiivsusele ei ole teada.

#### ***Perindopriil***

##### Imendumine

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

##### Biotransformatsioon

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 ning sellest tulenevalt ka biosaadavust, tuleks perindopriilarginiini ööpäevane annus manustada hommikuti enne sööki.

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

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

#### Jaotumine

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

#### Eritumine

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

#### Eripopulatsioonid

*Eakad:* perindopriilaadi eritumine on vähenenud eakatel ning samuti südame- või neerupuudulikkusega patsientidel.

*Neerukahjustus:* neerupuudulikkuse korral on soovitatav annuse kohandamine sõltuvalt kahjustuse astmest (kreatiini kliirens).

Perindopriilaadi kliirens dialüüsil on 70 ml/min.

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

### ***Amlodipiin***

#### Imendumine

Pärast raviannuste suukaudset manustamist imendub amlodipiin hästi, saavutades maksimaalse taseme veres 6...12 tundi pärast annustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Toit ei muuda amlodipiini biosaadavust.

#### Jaotumine

Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringutes on näidatud, et ligikaudu 97,5% ringlevast amlodipiinist on seondunud plasmavalkudega.

#### Biotransformatsioon ja eritumine

Lõplik plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 35...50 tundi ning on seetõttu sobiv ühekordse ööpäevase annuse manustamisega. Amlodipiin metaboliseerub ulatuslikult maksas inaktiivseteks metaboliitideks, kusjuures 10% ravimist eritub uriinis algühendina ja 60% metaboliitidena.

#### Eripopulatsioonid

*Maksakahjustus:* amlodipiini manustamise kohta maksakahjustusega patsientidele on olemas väga vähe andmeid. Maksapuudulikkusega patsientidel on amlodipiini kliirens aeglustunud, mille tagajärjel pikeneb poolväärtusaeg ja suureneb AUC ligikaudu 40...60%.

*Eakad:* amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg on nii eakatel kui noorematel patsientidel sarnane. Eakatel patsientidel võib hakata kliirens vähenema, mistõttu võib suurened AUC ja poolväärtusaeg. Erinevates uuritud vanusegruppides vastasid AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja tõusu tulemused südame paispuudulikkusega patsientidel oodatule.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Prekliinilisi uuringuid Triveram´iga ei ole teostatud.

### **Atorvastatiin**

*Reproduktiivtoksilisus ja toime fertiilsusele:* Loomkatsetest saadud andmete põhjal võivad HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid mõjutada embrüo või loote arengut. Rottidel, küülikutel ja koertel ei mõjutanud atorvastatiin fertiilsust ega olnud teratogeenne, kuid emasloomale toksilistes annustes täheldati rottidel ja küülikutel lootetoksilisust. Roti järeltulijate areng hilines ja postnataalne elulemus langes, kui emasloomadele manustati suurtes annustes atorvastatiini. Rottidel on tõendeid platsenta läbimisest. Rottidel on atorvastatiini kontsentratsioonid plasmas ja piimas sarnased. Ei ole teada, kas atorvastatiin või selle metaboliidid erituvad inimesel rinnapiima.

*Kartsinogeneesis, mutageneesis:* Neljas *in vitro* testis ja ühes *in vivo* testis ei leitud atorvastatiini mutageenset ega klastogeenset potentsiaali. Atorvastatiin ei olnud rottidel kartsinogeenne, kuid suurtes annustes (6...11 korda suurem kui inimestel suurima soovitusliku annuse korral saavutatav AUC 0–24h) hiirtele manustamisel tekitas see isasloomadel hepatotsellulaarset adenoomi ja emasloomadel hepatotsellulaarset kartsinoomi.

### **Perindopriil**

*Korduvtoksilisus:* Korduvtoksilisuse suukaudsetes uuringutes (rottidel ja ahvidel) olid sihtmärkorganiks neerud, kuid neerukahjustus oli mööduv.

*Reproduktiivtoksilisus ja toime fertiilsusele:* Reproduktiivtoksilisuse 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 perinatalset suremuse suurenemist. Fertiliisus ei halvenenud ei isastel ega emastel rottidel.

*Kartsinogeneesis, mutageneesis:* *In vitro* ega *in vivo* uuringutes ei ole täheldatud mutageensust. Kartsinogeensust rottidel ja hiirtel pikaajastes uuringutes ei täheldatud.

### **Amlodipiin**

*Reproduktiivtoksilisus:* Reproduktiivtoksilisuse uuringutes rottidel ja hiirtel täheldati poegimise hilinemist, poegimise kestuse pikendamist ja pesakondade elulemuse vähenemist annuste juures, mis olid mg/kg alusel ligikaudu 50 korda suuremad kui maksimaalne soovitatav annus inimesel.

*Fertiilsuse halvenemine:* Rottidel, kes said raviks amlodipiini (isased 64 päeva ja emased 14 päeva enne paaritumist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (mis on mg/m<sup>2</sup> alusel 8 korda\* suurem kui maksimaalne soovitatav annus inimesel - 10 mg), puudus mõju viljakusele. Teises uuringus rottidel, milles isased rotid said 30 päeva jooksul raviks amlodipiinbesilaati annuses, mis oli mg/kg alusel võrreldav inimese annusega, leiti, et plasmas vähenes folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni tase ning vähenes sperma tihedus ja küpsete spermatiidide ja Sertoli rakkude arv.

*Kartsinogeneesis, mutageneesis:* Rottidel ja hiirtel, kes said kahe aasta jooksul raviks amlodipiini koos söögiga kontsentratsioonides, mis andsid ööpäevaseks annusetasemeks arvestuslikult 0,5, 1,25 või 2,5 mg/kg ööpäevas, ei leitud mingeid tõendeid kartsinogeensuse kohta. Suurim annus (hiirtele sama ja rottidel kahekordne\* võrreldes mg/m<sup>2</sup> alusel maksimaalse soovitatava raviannusega 10 mg) oli ligilähedane maksimaalse talutava annusega hiirte puhul, kuid mitte rottidel.

Mutageensuse uuringutes ei leitud mingeid ravimiga seotud toimeid ei geeni- ega kromosoomitasemel.

\*Põhineb patsiendi kehakaalul 50 kg

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

*Tableti sisu:*

Laktoosmonohüdraat

Kaltsiumkarbonaat (E170)

Hüdroksüpropüültselluloos (E463)

Naatriumtärklisglükonaat (tüüp A)

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Maltodekstriin  
Magneesiumstearaat (E470b)

*Tableti kate:*

Glütserool (E422)  
Hüpromelloos (E464)  
Makrogool 6000  
Magneesiumstearaat (E470b)  
Titaandioksiid (E171)  
Kollane raudoksiid (E172)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

100 tabletti sisaldav kõrge tihedusega polüetüleenist purk: Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist on 100 päeva.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

PP purk: See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

HDPE purk (kõik tugevused, välja arvatud 40/10/10 mg): See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

HDPE purk (40/10/10 mg): Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida purk tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

10 õhukese polümeerikattega tabletti polüpropüleenist purgis, mis on suletud LDPE korgiga (N10 pakendi suurus on saadaval vaid tugevusele 10/5/5). Kork sisaldab kuivatusainet. 10/5/5 mg tabletipurk sisaldab LDPE voolavuse vähendajat.

28 õhukese polümeerikattega tabletti polüpropüleenist purgis, mis on suletud LDPE korgiga. Kork sisaldab kuivatusainet. 10/5/5 mg tabletipurk sisaldab LDPE voolavuse vähendajat.

30 õhukese polümeerikattega tabletti polüpropüleenist purgis, mis on suletud LDPE korgiga. Kork sisaldab kuivatusainet. 10/5/5 mg tabletipurk sisaldab LDPE voolavuse vähendajat.

100 õhukese polümeerikattega tabletti kõrgtihedast polüetüleenist purgis, millel on polüpropüleenist kork. Keeratav kork sisaldab kuivatusainet. Konteiner sisaldab kuivatusainega kapsleid.

Karp sisaldab 10, 28, 30, 84 (kolm 28 tabletti sisaldavat purki), 90 (kolm 30 tabletti sisaldavat purki) või 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

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**

Triveram 10 mg/5 mg/5 mg: 885115  
Triveram 20 mg/5 mg/5 mg: 885415  
Triveram 20 mg/10 mg/5 mg: 885315  
Triveram 20 mg/10 mg/10 mg: 885215  
Triveram 40 mg/10 mg/10 mg: 885515

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16.09.2015  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.06.2020

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Juuli 2022