

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Coveram 5 mg/5 mg tabletit

[Coveram 5 mg/10 mg tabletit]

[Coveram 10 mg/5 mg tabletit]

[Coveram 10 mg/10 mg tabletit]

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 3,395 mg perindopriilia, joka vastaa 5 mg perindopriiliarginiinia, ja 6,935 mg amlodipiinibesilaattia, joka vastaa 5 mg amlodipiinia

[Yksi tabletti sisältää 3,395 mg perindopriilia, joka vastaa 5 mg perindopriiliarginiinia, ja 13,870 mg amlodipiinibesilaattia, joka vastaa 10 mg amlodipiinia]

[Yksi tabletti sisältää 6,790 mg perindopriilia, joka vastaa 10 mg perindopriiliarginiinia, ja 6,935 mg amlodipiinibesilaattia, joka vastaa 5 mg amlodipiinia]


[Yksi tabletti sisältää 6,790 mg perindopriilia, joka vastaa 10 mg perindopriiliarginiinia, ja 13,870 mg amlodipiinibesilaattia, joka vastaa 10 mg amlodipiinia]


Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti.


Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.


## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valkoinen, sauvamainen tabletti, jonka pituus on 8,5 mm ja leveys 4,5 mm, jossa kaiverrus 5/5 toisella puolella ja  toisella puolella.

[Valkoinen, neliönmuotoinen tabletti, jonka pituus on 8 mm ja leveys 8 mm, jossa kaiverrus 5/10 toisella puolella ja  toisella puolella.]

[Valkoinen, kolmionmuotoinen tabletti, 9,5 mm x 8,8 mm x 8,8 mm, jossa kaiverrus 10/5 toisella puolella ja  toisella puolella.]

[Valkoinen, pyöreä tabletti, tabletti, jonka halkaisija on 8,5 mm, jossa kaiverrus 10/10 toisella puolella ja  toisella puolella.]

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Coveram on tarkoitettu korvaavaksi hoidoksi essentiaalisen hypertension ja/tai stabiilin sepelvaltimotaudin hoitoon potilaille, joiden tila on jo hallinnassa samanaikaisesti annettavilla perindopriililla ja amlodipiinilla samoin annoksin.

### 4.2 Annostus ja antotapa

*Annostus*

Suun kautta.

Yksi tabletti päivässä kerta-annoksena, mieluiten otettuna aamulla ennen ateriaa.

Kiinteä annosyhdistelmä ei sovi hoidon aloittamiseen.

Mikäli annostuksen muuttaminen on tarpeen, Coveram-tablettien annosta voidaan muuttaa tai voidaan harkita yksilöllistä titrausta erillisten lääkeaineiden yhdistelmällä.

#### *Erityispopulasryhmät*

##### *Munuaisten vajaatoiminta ja iäkkäät (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)*

Perindopriilaatin eliminaatio on heikentynyt iäkkäillä ja potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö. Siksi potilaan tavanomaiseen seurantaan liittyy säännöllinen kreatiniinin ja kaliumpitoisuuden tarkkailu. Coveram-tabletteja voidaan antaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuman arvo on  $\geq 60$  ml/min, eikä se sovi potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuman arvo on  $< 60$  ml/min. Näille potilaille suositellaan annostuksen yksilöllistä titraamista valmisteen sisältämällä aineosilla erikseen. Iäkkäät ja nuoremmat potilaat sietävät samanlaisina annoksina käytetyn amlodipiinin yhtä hyvin. Iäkkäille potilaille suositellaan tavanomaista annostusta, mutta annoksen suurentaminen on tehtävä varoen. Muutokset plasman amlodipiinipitoisuuksissa eivät korreloidu munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteeseen. Amlodipiini ei poistu elimistöstä dialyysin yhteydessä.

##### *Maksan vajaatoiminta: ks. kohdat 4.4 ja 5.2*

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostussuosituksia ei ole varmistettu, joten annos on valittava huolellisesti ja hoito on aloitettava annosvälin pienemmillä annoksilla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Jotta maksan vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle löydetään optimaalinen aloitus- ja ylläpitoannos, potilaan annos on titrattava yksilöllisesti amlodipiinia ja peridopriilia erillisinä valmisteina käyttäen. Amlodipiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Amlodipiinihoito on aloitettava vaikea-asteista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille pienimmällä annoksella, jota titrataan hitaasti.

#### *Pediatriset potilaat*

Coveram-valmistetta ei tule käyttää lasten eikä nuorten hoitoon, koska perindopriilin ja amlodipiinin tehoa ja siedettävyyttä lapsille ja nuorille yhdistelmänä käytettynä ei ole osoitettu.

### **4.3 Vasta-aiheet**

#### **Perindopriiliin liittyvät**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille ACE:n estäjille
- Aiemmin sairastettu angioedeema, joka liittyy aiempaan hoitoon ACE:n estäjillä
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Coveram-valmisteen käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta (glomerulusten suodatusnopeus  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1)
- Sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen samanaikainen käyttö. Coveram-valmisteen käytön saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
- Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa (ks. kohta 4.5)
- Merkittävä ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma (ks. kohta 4.4).

#### **Amlodipiiniin liittyvät**

- Vaikea hypotensio
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai dihydropyridiinijohdoksille
- Sokki, mukaan lukien kardiogeeninen sokki
- Vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esimerkiksi vaikea aorttastenoosi)
- Akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynaamisesti epävakaa sydämen vajaatoiminta.

## Coveram-tabletteihin liittyvät

Kaikki kumpaankin erilliseen aineosaan liittyvät vasta-aiheet, jotka on esitetty edellä, ovat myös voimassa Coveram-valmisteen kiinteään yhdistelmään.

- Yliherkkyys kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kaikki kumpaankin erilliseen aineosaan liittyvät varoitukset, jotka on esitetty alla, ovat myös voimassa Coveram-valmisteen kiinteään yhdistelmään.

### Perindopriiliin liittyvät

#### Erityisvaroitukset

##### *Yliherkkyys/Angioedeema*

Kasvojen, raajojen, huulten, limakalvojen, kielen, äänielinten ja/tai kurkunpään angioedeemaa on raportoitu ilmenneen harvoin ACE:n estäjähoitoa, myös perindopriilia, saaneille potilaille (ks. kohta 4.8). Näitä voi ilmetä missä hoidon vaiheessa tahansa. Tällaisissa tapauksissa Coveram-hoito on lopetettava välittömästi, ja aloitettava potilaan tilan seuranta, jota on jatkettava siihen saakka, kunnes oireet ovat täysin hävinneet. Tapauksissa, joissa turvotus on rajoittunut kasvojen ja huulten alueelle, oireet häviävät tavallisesti ilman hoitoa. Antihistamiineja voidaan kuitenkin antaa oireiden lievittämiseksi.

Kurkunpään turvotukseen liittyvä angioedeema voi johtaa kuolemaan. Kun turvotukseen liittyy kielen, äänielinten tai kurkunpään turvotus, joka voi aiheuttaa ilmasteiden tukkeutumisen, tulee hätätoimenpiteisiin ryhtyä välittömästi. Näitä voivat olla adrenaliinin antaminen ja/tai potilaan hengitysteiden avoimena pitäminen. Potilasta tulisi seurata huolellisesti siihen saakka, kunnes kaikki oireet ovat täysin hävinneet pysyvästi.

Potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt angioedeemaa muutoin kuin ACE:n estäjien yhteydessä, angioedeeman riski ACE:n estäjien käytön yhteydessä on suurentunut (ks. kohta 4.3).

Suoliston angioedeemaa on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä. Näillä potilailla esiintyi vatsakipua (pahoinvoinnin tai oksentelun kanssa tai niitä ilman); joissakin tapauksissa tilaa ei edeltänyt kasvojen angioedeema, ja C-1-esteraasipitoisuudet olivat normaaleja. Angioedeema todettiin tutkimusmenetelmillä, kuten vatsa-alueen TT-kuvaus tai ultraäänitutkimus, tai kirurgiassa, ja oireet hävisivät kun hoito ACE:n estäjällä lopetettiin. Suoliston angioedeema tulisi sisällyttää ACE:n estäjällä hoidetun potilaan vatsakivun erotusdiagnoosiin (ks. kohta 4.8).

Perindopriilin käyttö yhdistelmänä sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista suurentuneen angioedeeman riskin vuoksi (ks. kohta 4.3). Hoidon sakubitrilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua perindopriilihoidon viimeisen annoksen jälkeen. Jos hoito sakubitrilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella lopetetaan, perindopriilihoidon saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). ACE:n estäjien samanaikainen käyttö NEP:n estäjien (esim. rasekadotriili), mTOR-kinaasin estäjien (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi) ja gliptiinien (esim. linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, vildagliptiini) kanssa voi johtaa tavanomaista suurempaan angioedeeman riskiin (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengityksen heikentymistä) (ks. kohta 4.5). Jos potilas käyttää jo ennestään jotakin ACE:n estäjää, rasekadotriilin, mTOR-kinaasin estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja gliptiinien (esim. linagliptiinin, saksagliptiinin, sitagliptiinin, vildagliptiinin) käytön aloittamisessa pitää olla varovainen.

#### *Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin (low-density lipoproteins) yhteydessä*

Dekstraanisulfaatin kanssa tehdyn LDL-afereesin (low-density lipoproteins) aikana on harvoin raportoitu esiintyneen hengenvaarallisia anafylaktoidisia reaktioita ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla. Nämä reaktiot on voitu välttää keskeyttämällä hoito ACE:n estäjällä väliaikaisesti ennen jokaista afereesia.

### *Anafylaktoidiset reaktiot siedätyshoidon yhteydessä*

ACE:n estäjähoidon aikana siedätyshoitoa (esim. pistäisen myrkkyy) saaneilla potilailla on esiintynyt anafylaktoidisia reaktioita. Näillä samoilla potilailla vältyttiin yliherkkyysoireilta, kun hoito ACE:n estäjällä keskeytettiin väliaikaisesti, mutta reaktiot ilmaantuivat uudestaan tapauksissa, joissa hoito lääkeaineella aloitettiin vahingossa uudelleen.

### *Neutropenia/agranulosytoosi/trombosytopenia/anemia*

Neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiam on raportoitu esiintyvän potilaissa, jotka ovat saaneet ACE:n estäjähoidon. Neutropeniaa esiintyy harvoin potilaissa, joilla on normaali munuaisten toiminta eikä muita komplisoivia tekijöitä. Perindopriilia tulisi käyttää erittäin varoen potilailla, joilla on sidekudostautiin liittyvä verisuonisairaus, immuunivastetta heikentävä hoito, allopurinoli- tai prokaiiniamidihoito tai jokin näiden komplisoivien tekijöiden yhdistelmä, varsinkin jos potilaalla on jo aikaisemmin diagnosoitu munuaisten vajaatoiminta. Joillekin näistä potilaista kehittyi vakava infektio, joihin voimakaskaan antibioottihoito ei joissakin tapauksissa tehonnut. Jos perindopriilia käytetään tällaisten potilaiden hoitoon, olisi suositeltavaa seurata säännöllisesti veren valkosolujen määrää ja potilaita tulisi neuvoa ilmoittamaan lääkärille, jos merkkejä infektiosta esiintyy (kuten kurkkukipu, kuume).

### *Renovaskulaarinen hypertensio*

Hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on suurentunut, jos ACE:n estäjällä hoidetaan potilaita, joilla on ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma (ks. kohta 4.3). Diureettilääkitys voi pahentaa tilannetta. Munuaisten vajaatoimintaa, jossa on vain lieviä muutoksia seerumin kreatiniinissa, saattaa ilmetä myös potilailla, joilla on yksipuolinen munuaisvaltimon ahtauma.

### *Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto*

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten toimintahäiriön) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti. ACE:n estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaaja ei pidä käyttää samanaikaisesti potilailla, joilla on diabeettinen nefropatia.

### *Primaari aldosteronism*

Potilaat, joilla on primaari hyperaldosteronismi, eivät yleensä hyödy reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kautta vaikuttavasta verenpainelääkityksestä. Tämän vuoksi tämän lääkkeen käyttöä ei suositella.

### *Raskaus*

ACE:n estäjien käyttöä ei pidä aloittaa raskauden aikana. Jos ACE:n estäjä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö on lopetettava heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

### Käyttöön liittyvät varotoimet

#### *Hypotensio*

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa verenpaineen voimakkaan alenemisen. Oireinen hypotensio on harvinainen potilailla, joilla on komplisoitumaton hypertensio. Oireinen hypotensio on todennäköisempää niillä potilailla, joilla on volyymivajasta esimerkiksi diureettihoidon, suolarajoitusdieetin, dialyysin, ripulin tai oksentelun takia tai joilla on vaikea reniini-riippuva hypertensio (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Potilailta, joilla on oireisen hypotension suurentunut riski, tulisi verenpainetta, munuaisten toimintaa ja seerumin kaliumpitoisuutta seurata tarkasti Coveram-hoidon aikana.

Sama tulisi ottaa huomioon, jos potilaalla on iskeeminen sydän- tai aivoverenkiertosaigus, sillä voimakas verenpaineen lasku voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivoverenkiertohäiriön.

Jos potilaalle ilmenee huomattavaa hypotensiota, hänet on asetettava makuulle, ja tarvittaessa tulee antaa suonensisäisenä infuusiona 9 mg/ml (0,9 %) keittosuolaliuosta. Tilapäinen verenpaineen aleneminen ei ole hoidon jatkamisen este, sillä lisää annoksia voidaan yleensä antaa vaikeuksitta, kun verenpaine on noussut nestetilavuuden lisääntyttyä.

#### *Aortta- ja mitraaliläpän stenoosi / hypertrofinen kardiomyopatia*

Kuten muitakin ACE:n estäjiä, perindopriilia on annettava varoen potilaille, joilla on mitraaliläpän stenoosi ja vasemman kammion ulosvirtauksen este, kuten aorttastenoosi tai hypertrofinen kardiomyopatia.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintatapauksissa (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min) suositellaan annostuksen yksilöllistä titraamista valmisteen sisältämällä aineosilla erikseen (ks. kohta 4.2).

Säännöllinen kreatiniinin ja kaliumpitoisuuden seuraaminen kuuluvat munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden normaaleihin hoitotoimenpiteisiin (ks. kohta 4.8).

ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla, joilla on ahtauma molemmissa munuaisvaltimoissa tai joilla on vain toinen munuaisten jäljellä ja ahtauma sen munuaisvaltimossa, on esiintynyt veren ureapitoisuuden ja seerumin kreatiniinitason nousua. Tilanne palautuu yleensä normaaliksi hoidon lopettamisen jälkeen. Tämä on erittäin todennäköistä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on lisäksi renovaskulaarinen hypertensio, on olemassa vakavan hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan vaara. Eräille korkeasta verenpaineesta kärsiville potilaille, joilla ei ole aiempaa munuaisvaltimotautia, on kehittynyt veren ureapitoisuuden ja seerumin kreatiniinitason nousua, mikä on yleensä ollut lievää ja korjautuvaa, varsinkin jos perindopriilia on annettu samanaikaisesti diureetin kanssa. Tämä on kuitenkin todennäköisempää, jos potilaalla on aiemmin ollut munuaisten vajaatoimintaa.

#### *Maksan vajaatoiminta*

ACE:n estäjät on liitetty harvoin oireyhtymään, joka alkaa kolestaattisella keltaisuudella ja etenee äkilliseen maksanekroosiin ja johtaa (joskus) kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanismia ei tunneta. Jos ACE:n estäjiä saavalla potilaalla ilmenee keltaisuutta tai maksaentsyymien merkittävää nousua, tulee ACE:n estäjä lopettaa ja potilaan tilaa seurata asianmukaisesti (ks. kohta 4.8).

#### *Rotu*

ACE:n estäjät aiheuttavat angioedeemaa muita yleisemmin mustaihoisille kuin valkoihoisille potilaille. Kuten muidenkin ACE:n estäjien, perindopriilin verenpainetta alentava vaikutus voi olla heikompi mustaihoisiin potilaisiin kuin muihin. Tämä saattaa johtua alhaisen reniinitason yleisyydestä mustaihoisilla verenpainepotilailla.

#### *Yskä*

Yskää on raportoitu ACE:n estäjien käytön yhteydessä. Yskä on tyypillisesti kuivaa ja jatkuvaa, ja se häviää hoidon lopettamisen jälkeen. ACE:n estäjien aiheuttaman yskän mahdollisuus on syytä huomioida osana yskän erotusdiagnoosia.

#### *Leikkaushoito/Anestesia*

Potilaissa, joille tehdään suuri leikkaus tai jotka nukutetaan verenpainetta alentavalla anestesia-aineella, Coveram voi estää reniinin kompensoivan vapautumisen aiheuttamaa angiotensiini II:n muodostumista. Hoito tulisi lopettaa yhtä päivää ennen leikkausta. Jos hypotensiota esiintyy ja sen epäillään johtuvan tästä mekanismista, voidaan tila korjata nestelisyksellä.

#### *Hyperkalemia*

Joillekin potilaille on tullut seerumin kaliumpitoisuuden nousua ACE:n estäjähoitoa aikana, mukaan lukien perindopriilihoito. ACE:n estäjät voivat aiheuttaa hyperkalemiaa, sillä ne estävät aldosteronin vapautumista. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, tällainen vaikutus ei tavallisesti ole merkittävä.

Hyperkalemian kehittymisen riskitekijöitä ovat munuaisten vajaatoiminta, heikentyvä munuaisten toiminta, korkea ikä (> 70 vuotta), diabetes mellitus, samanaikaiset tapahtumat, kuten erityisesti nestevajaus, akuutti sydämen dekompenzaatio, metabolinen asidoosi, samanaikainen kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolan

korvikkeiden käyttö, tai seerumin kaliumpitoisuuden kohoamiseen liittyvien lääkeaineiden (esim. hepariini, kotrimoksatsoli, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksatsoli) ja etenkin aldosteronin estäjien tai angiotensiinireseptorien salpaajien käyttö. Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö voi johtaa huomattavaan seerumin kaliumpitoisuuden kohoamiseen, erityisesti munuaisten vajaatoimintapotilailla. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, joskus jopa kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. Kaliumia säästävien diureettien ja angiotensiinireseptorien salpaajien käytössä ACE:n estäjiä saaville potilaille pitää olla varovainen, ja kaliumin pitoisuutta seerumissa ja munuaisten toimintaa pitää seurata. Mikäli Coveram-valmisteen ja edellä mainittujen valmisteiden samanaikainen käyttö katsotaan välttämättömäksi, niiden käytössä on oltava varovainen ja seerumin kaliumpitoisuutta pitää seurata tihein väliajoin (ks. kohta 4.5).

#### *Diabetespotilaat*

Suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä tai insuliinia saavien diabetespotilaiden verensokeritasoa tulee seurata tarkoin ensimmäisen hoitokuukauden aikana ACE:n estäjähoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.5).

### **Amlodipiiniin liittyvät**

#### Käyttöön liittyvät varotoimet

Amlodipiinin tehoa ja turvallisuutta hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole tutkittu.

#### *Sydämen vajaatoiminta*

Sydämen vajaatoimintapotilaita on hoidettava varoen.

Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka III ja IV) sairastavilla potilailla tehdyssä pitkäkestoisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa keuhkoedeeman ilmaantuvuuden raportoitiin olleen suurempi amlodipiinihoitoa saaneessa ryhmässä verrattuna lumelääkeryhmään (ks. kohta 5.1). Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kalsiumkanavan salpaajilla, amlodipiini mukaan lukien, toteutettavassa hoidossa on oltava varovainen, koska nämä lääkkeet saattavat suurentaa myöhemmin ilmaantuvien sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä ja kuolleisuutta.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Amlodipiinin puoliintumisaika on pidentynyt ja AUC-arvot ovat suurentuneet maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elimistössä, joten annossuosituksia ei ole varmistettu. Amlodipiinihoito on siksi aloitettava annosvälin pienimmillä annoksilla, ja sekä hoitoa aloitettaessa että annosta suurennettaessa on oltava varovainen. Vaikea-asteista maksan vajaatoimintaa sairastavan potilaan annoksen titraaminen hitaasti ja tarkka seuranta saattavat olla tarpeen.

#### *Iäkkäät*

Iäkkäiden potilaiden annosta on suurennettava varoen (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### *Munuaisten toimintahäiriö*

Amlodipiinia voi käyttää tälle potilasryhmälle tavanomaisina annoksina. Plasman amlodipiinipitoisuuksien muutokset eivät korreloi munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Amlodipiini ei poistu elimistöstä dialyysin yhteydessä.

### **Coveram-tabletteihin liittyvät**

Kaikki kumpaankin erilliseen aineosaan liittyvät varoitukset, jotka on esitetty alla, ovat myös voimassa Coveram-valmisteen kiinteään yhdistelmään.

#### Käyttöön liittyvät varotoimet

#### *Apuaineet*

Koska tabletit sisältävät laktoosia, potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai täydellinen laktaasinpuutos, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

### *Yhteisvaikutukset*

Coveram-valmisteen käyttöä samanaikaisesti litiumin, kaliumia säästävien lääkkeiden tai kaliumlisien, tai dantroleenin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### **Perindopriiliin liittyvät**

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten toimintahäiriön) suurentunut esiintyvyys vain yhden RAA--järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

### Angioedeeman riskiä lisäävät lääkkeet

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska se lisää angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.3 ja 4.4). Hoidon sakubitrilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua perindopriilihoidon viimeisen annoksen jälkeen. Perindopriilihoidon saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)

ACE:n estäjien samanaikainen käyttö rasekadotriilin, mTOR-kinaasin estäjien (esim. sirolimuusin, everolimuusin, temsirolimuusin) ja gliptiinien (esim. linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, vildagliptiini) kanssa voi aiheuttaa lisääntyneen angioedeeman riskin (ks. kohta 4.4).

### Hyperkalemiaa aiheuttavat lääkkeet

Kaliumpitoisuus seerumissa pysyy tavallisesti normaaliarvoissa, mutta joillakin potilailla voi esiintyä hyperkalemiaa Coveram-hoidon aikana. Eräät lääkeaineet tai terapeuttiset luokat voivat lisätä hyperkalemian ilmaantumista: aliskireeni, kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit (esim. spironolaktoni, triamtereeni tai amiloridi), ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet, hepariinit, immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriimi ja kotrimoksatsoli (trimetopriimin ja sulfametoksatsolin yhdistelmä), sillä trimetopriimin tiedetään vaikuttavan amiloridin tavoin kaliumia säästävänä diureettina. Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää hyperkalemian vaaraa. Näin ollen Coveram -valmisteen käyttöä yhdistelmänä edellä mainittujen lääkkeiden kanssa ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on aiheellista, näiden käytössä pitää olla varovainen, ja seerumin kaliumpitoisuutta pitää seurata tihein väliajoin.

### Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)

#### *Aliskireeni*

Potilailla, joilla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta, on hyperkalemian, munuaistoiminnan heikkenemisen sekä kardiovaskulaarisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden riski lisääntynyt.

#### *Kehonulkoiset hoidot*

Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa, kuten dialyysi tai hemofiltraatio tiettyjen high-flux -kalvojen kanssa (esim. polyakrylonitriilikalvot) ja LDL-afereesi dekstraanisulfaatin kanssa, koska vaikeiden anafylaktisten reaktioiden riski on lisääntynyt (ks. kohta 4.3). Jos tällaisia hoitoja tarvitaan, on harkittava toisentyypisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeryhmään kuuluvaa verenpainelääkettä.

### Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4)

#### *Aliskireeni*

Muilla kuin potilailla, joilla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta, on hyperkalemian, munuaistoiminnan heikkenemisen sekä kardiovaskulaarisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden riski lisääntynyt.

### *Samanaikainen ACE:n estäjän ja angiotensiinireseptorin salpaajan käyttö*

Kirjallisuusraporttien mukaan potilailla, joilla on todettu ateroskleroottinen sairaus, sydämen vajaatoiminta tai diabetes, johon liittyy pääte-elinten vaurioita, ACE:n estäjän ja angiotensiinireseptorin salpaajan samanaikaiseen käyttöön liittyy suurempi liian matalan verenpaineen, pyörtymisen, hyperkalemian ja munuaistoiminnan heikkenemisen (akuutti munuaisten toimintahäiriö mukaan lukien) riski yhden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkkeen käyttöön verrattuna. Kaksoissalpaus (esimerkiksi yhdistämällä ACE:n estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaaja) on rajattava yksilöllisesti määritettyihin tapauksiin, ja munuaistoimintaa, kaliumpitoisuuksia ja verenpainetta on seurattava tarkkaan.

### *Estramustiini*

Lisääntyneiden haittavaikutusten, kuten angioneuroottisen edeeman, riski.

### *Kaliumia säästävät diureetit (esim. triamtereeni, amiloridi), kalium (kaliumsuolat)*

Hyperkalemia (mahdollisesti kuolemaan johtava), erityisesti munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (additiiviset hyperkaleemiset vaikutukset).

Näiden käyttöä samanaikaisesti perindopriilin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos näitä kuitenkin käytetään samanaikaisesti, tulee varovaisuutta noudattaa ja seerumin kaliumpitoisuutta seurata säännöllisesti. Spironolaktonin käyttö sydämen vajaatoiminnassa, ks. alla.

### *Litium*

ACE:n estäjien samanaikaisen käytön seurauksena on raportoitu ilmenneen korjautuvaa seerumin litiumtason nousua ja litiummyrkytystä (vakava neurotoksisuus). Perindopriilin ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella. Mikäli yhdistelmä katsotaan välttämättömäksi, seerumin litiumtason huolellista seuranta suositellaan (ks. kohta 4.4).

### *Eryistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö*

#### *Diabeteslääkkeet (insuliinit, suun kautta otettavat diabeteslääkkeet)*

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että ACE:n estäjän ja diabeteslääkkeiden (insuliinin, suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden) samanaikainen käyttö voi lisätä verensokeria alentavaa vaikutusta, johon liittyy hypoglykemian riski. Tämä ilmiö vaikuttaa olevan todennäköisempi yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen aikana sekä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

#### *Kaliumia säästämättömät diureetit*

Diureettilääkitystä saavien potilaiden verenpaine voi laskea liikaa ACE:n estäjähoitoon aloituksen jälkeen, erityisesti jos potilaalla on neste- ja/tai suolavajaus. Matalan verenpaineen todennäköisyyttä voidaan vähentää keskeyttämällä diureettilääkitys ja lisäämällä nesteen tai suolan saantia ennen perindopriilihoitoon aloittamista pienillä ja hitaasti suurenevilla annoksilla.

*Arteriaalisessa hypertensiossa*, jossa aiempi diureettihoito on saattanut aiheuttaa neste- ja/tai suolavajasta, diureettihoito on lopetettava ennen ACE:n estäjän aloitusta, minkä jälkeen kaliumia säästämättömän diureetin käyttö voidaan aloittaa uudelleen. Vaihtoehtoisesti ACE:n estäjähoito on aloitettava pienillä ja hitaasti suurenevilla annoksilla.

*Kongestiivisessa sydämen vajaatoiminnassa, jota hoidetaan diureeteilla*, ACE:n estäjä on aloitettava erittäin pienellä annoksella, mahdollisesti kaliumia säästämättömän diureetin annostuksen pienentämisen jälkeen. Munuaistoimintaa (kreatiniinitasoja) on aina seurattava ACE:n estäjähoitoon ensimmäisten viikkojen aikana.

#### *Kaliumia säästävät diureetit (eplerenoni, spironolaktoni)*

Kun eplerenonin tai spironolaktonin vuorokausiannos on 12,5–50 mg ja samanaikaisesti käytetään pieniannoksista ACE:n estäjiä:

NYHA II–IV -luokan sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joiden ejektiofraktio on < 40 %, ja jotka ovat aiemmin saaneet ACE:n estäjiä ja loop-diureetteja, on mahdollisesti kuolemaan johtavan hyperkalemian riski lisääntynyt, erityisesti poikettaessa näiden lääkkeiden yhteiskäyttöä koskevista suosituksista.

Ennen yhdistelmähoitoon aloittamista on varmistettava, ettei potilaalla ole hyperkalemiaa tai munuaisten vajaatoimintaa.



Veren kalium- ja kreatiniinipitoisuutta on seurattava tarkkaan hoidon alkuvaiheissa. Hoidon ensimmäisen kuukauden aikana suositellaan seuranta viikoittain ja sen jälkeen kuukausittain.

*Tulehduskipulääkkeet (NSAID), mukaan lukien asetyylisalisyylihappo  $\geq 3$  g/vrk*

Kun ACE:n estäjiä käytetään samanaikaisesti NSAID -lääkkeiden (kuten asetyylisalisyylihappo tulehdusta ehkäisevillä annoksilla, COX-2-estäjät ja ei-selektiiviset NSAID -lääkkeet) kanssa, voi niiden verenpainetta laskeva vaikutus heikentyä. ACE:n estäjien ja NSAID -lääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä, mikä voi ilmetä munuaisten akuuttina toimintahäiriönä ja seerumin kaliumpitoisuuden nousuna erityisesti potilailla, joilla on jo aikaisemmin todettu munuaisten vajaatoiminta. Yhdistelmää tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäille potilaille. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä tulisi huolehtia, ja munuaisten toiminnan seuranta tulisi harkita samanaikaisen hoidon aloituksen jälkeen ja säännöllisesti hoidon aikana.

*Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö*

*Sympatomimeetit*

Sympatomimeetit voivat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.

*Kulta*

Nitroidisia reaktioita (oireita ovat kasvojen punoitus, pahoinvointi, oksentelu ja hypotensio) on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, jotka saavat hoitoa kultainjektioilla (natriumaurotiomalaatti) ja samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa, mukaan lukien perindopriilia.

## **Amlodipiiniin liittyvät**

*Samanaikaista käyttöä ei suositella*

Dantroleeni (infuusio): Eläimillä havaittiin verapamiilin ja laskimoon annetun dantroleenin annon jälkeen kuolemaan johtanutta kammiovärinää ja sydän- ja verisuoniperäistä kollapsia, joihin liittyi hyperkalemiaa. Hyperkalemiariskin vuoksi suositellaan, että kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista käyttöä vältetään, jos potilaalla on alttius pahanlaatuisen hypertermian ilmaantumisen sekä pahanlaatuisen hypertermian hoidon yhteydessä.

*Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö*

CYP3A4:n induktorit: Tunnettujen CYP3A4:n induktorien samanaikaisessa käytössä amlodipiinin pitoisuus plasmassa voi vaihdella. Verenpainetta pitää sen vuoksi seurata ja annoksen säätämistä harkita sekä samanaikaisen hoidon aikana että sen jälkeen, etenkin jos käytetään voimakkaita CYP3A4:n induktoreja (esim. rifampisiinia, mäkikuismaa [*Hypericum perforatum*]).

CYP3A4:n estäjät: Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteaasin estäjät, atsolisienilääkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa saattaa suurentaa huomattavasti altistusta amlodipiinille. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliniset vaikutukset saattavat olla iäkkäillä selkeämmät. Kliininen seuranta ja annoksen säätäminen saattavat siksi olla tarpeen.

Klaritromysiiniä ja amlodipiinia samanaikaisesti käyttävillä potilailla on suurentunut hypotension riski. Jos amlodipiinia käytetään samaan aikaan klaritromysiinin kanssa, potilasta suositellaan seuraamaan tarkoin.

*Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö*

Amlodipiinin verenpainetta alentavat vaikutukset voimistavat muiden antihypertensiivisesti vaikuttavien lääkevalmisteiden verenpainetta alentavaa vaikutusta.

*Takrolimuusi*

Takrolimuusia ja amlodipiinia samanaikaisesti käyttävillä on suurentuneiden veren takrolimuusipitoisuuksien riski. Jotta takrolimuusin toksisuus voidaan välttää, amlodipiinin antaminen

takrolimuusihoitoa saavalle potilaalle edellyttää veren takrolimuusipitoisuuden seuraamista ja takrolimuusiannoksen säätämistä tarvittaessa.

#### *mTOR:in (Mechanistic Target of Rapamycin) estäjät*

mTOR:in estäjät, kuten sirolimuusi, temsirolimuusi ja everolimuusi, ovat CYP3A:n substraatteja. Amlodipiini on heikko CYP3A:n estäjä. mTOR:in estäjien samanaikaisessa käytössä amlodipiini saattaa lisätä altistusta mTOR:in estäjille.

#### *Siklosporiini*

Siklosporiinilla ja amlodipiinilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia terveillä vapaaehtoisilla eikä muilla tutkittavilla. Poikkeuksena tähän ovat munuaisensiirtopotilaat, joilla siklosporiinin pienimpien pitoisuuksien havaittiin suurentuneen vaihtelevasti (keskimäärin 0–40 %). Amlodipiinia käyttävien munuaisensiirtopotilaiden siklosporiinipitoisuuden seuraamista pitää harkita, ja siklosporiiniannosta pitää pienentää tarpeen mukaan.

#### *Simvastatiini*

Kun 10 mg:n amlodipiiniannoksia ja 80 mg:n simvastatiiniannoksia annettiin useita kertoja samanaikaisesti, simvastatiinialtistus suureni 77 % verrattuna simvastatiinin käyttöön yksinään. Amlodipiinia käyttävien potilaiden simvastatiiniannos pitää rajoittaa 20 mg:aan vuorokaudessa.

#### Muut yhdistelmät

Amlodipiini ei kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa vaikuttanut atorvastatiinin, digoksiinin eikä varfariinin farmakokineettisiin ominaisuuksiin.

Amlodipiinin ottamista samanaikaisesti greippihedelmän syömisen tai greippiinjuoman juomisen kanssa ei suositella, koska biologinen hyötyosuus saattaa joillakin potilailla suurentua ja siten voimistaa verenpainetta alentavaa vaikutusta.

### **Coveram-valmisteseen liittyvät**

#### Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö

##### *Baklofeeni*

Verenpainetta alentavan vaikutuksen lisääntyminen. Verenpainetta on tarkkailtava ja verenpainelääkkeen annostusta muutettava tarvittaessa.

#### Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö

- Verenpainetta alentavat lääkkeet (kuten beetasalpaajat) ja vasodilataattorit: Yhteiskäyttö näiden lääkeaineiden kanssa saattaa lisätä perindopriilin ja amlodipiinin verenpainetta alentavaa vaikutusta. Yhteiskäyttö nitroglyseriinin ja muiden nitraattien tai vasodilataattorien kanssa voi alentaa edelleen verenpainetta, ja niiden käyttöä tulisi harkita varoen.
- Kortikosteroidit, tetrakosaktidi: Verenpainetta alentavan vaikutuksen väheneminen (kortikosteroidit aiheuttavat suolan ja veden kertymistä elimistöön).
- Alfasalpaajat (pratsosiini, alfutsosiini, doksatsosiini, tamsulosiini, teratsosiini): Verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistuminen ja ortostaattisen hypotension lisääntynyt riski.
- Amifostiiini: Saattaa voimistaa amlodipiinin verenpainetta alentavaa vaikutusta.
- Trisykliset masennuslääkkeet/antipsykoottiset lääkkeet/anestesia-aineet: Verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistuminen ja ortostaattisen hypotension riskin suureneneminen.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Ottaen huomioon yhdistelmävalmisteen erillisten ainesosien vaikutukset raskauteen ja imetykseen, Coveram-valmistetta ei suositella käytettäväksi ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Coveram-valmisteen käyttö raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana on vasta-aiheinen.

Coveram-valmistetta ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana. Tämän vuoksi tulee päättää lopetetaanko imetus vai lopetetaanko Coveram-hoito, hoidon tärkeys äidille huomioiden.

### Raskaus

#### **Perindopriiliin liittyvät**

ACE:n estäjien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella (ks. kohta 4.4). ACE:n estäjien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumisen riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjälle toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lapsiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (ks. kohta 5.3).

Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille, suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus.

Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### **Amlodipiiniin liittyvät**

Amlodipiinin turvallisuutta ihmisen raskauden aikana ei ole tutkittu.

Eläinkokeissa havaittiin suurten annosten yhteydessä reproduktiotoksisuutta (ks. kohta 5.3). Käyttöä raskauden aikana suositellaan vain, jos turvallisempaa vaihtoehtoa ei ole ja jos taudista itsestään aiheutuu äidille ja sikiölle suurempi riski.

### Imetus

#### **Perindopriiliin liittyvät**

Koska ei ole olemassa tietoa perindopriilin käytöstä imetyksen aikana, perindopriilin käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa

#### **Amlodipiiniin liittyvät**

Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saamaksi osuudeksi äidin annoksesta on arvioitu 3–7 %:n kvartiiliväli, enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväisiin ei tunneta. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko amlodipiinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja amlodipiinihoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

#### **Perindopriiliin liittyvät**

Lisääntymiskykyyn tai hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia ei esiintynyt.

#### **Amlodipiiniin liittyvät**

Ohimeneviä biokemiallisia muutoksia siittiöiden päässä on raportoitu muutamalla kalsiumkanavan salpaajaa käyttäneellä potilaalla. Kliiniset tiedot amlodipiinin mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia Coveram-valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Amlodipiinilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos potilaalla esiintyy heitehuimausta, päänsärkyä, uupumusta, väsymystä tai pahoinvointia, reaktiokyky saattaa olla heikentynyt. Varovaisuutta suositellaan etenkin hoidon alussa.

## 4.8 Haittavaikutukset

### a. Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia perindopriilia ja amlodipiinia erikseen käytettäessä ovat edeema, uneliaisuus, heitehuimaus, päänsärky (etenkin hoidon alussa), dysgeusia, parestesia, näköhäiriöt (kahtena näkeminen mukaan lukien), tinnitus, kiertoahuimaus (vertigo), sydämentykytykset, punoitus, hypotensio (ja hypotensioon liittyvät vaikutukset), hengenahdistus, yskä, vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, dyspepsia, suolen toiminnan muutos, ripuli, ummetus, kutina, ihottuma, eksanteema, nivelten turpoaminen (nilkkojen turpoaminen), lihasspasmit, uupumus, astenia.

### b. Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu kliinisissä tutkimuksissa ja/tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen perindopriilia tai amlodipiinia erikseen käytettäessä. Haittavaikutukset on esitetty erikseen kummallekin lääkeaineelle ja luokiteltu MedDRA-luokituksen ja elinluokan mukaan seuraavissa yleisyysluokissa : Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ); yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA -elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Yleisyys	
		Amlodipiini	Perindopriili
<b>Infektiot</b>	Riniitti	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
<b>Veri ja imukudos</b>	Eosinofilia	-	Melko harvinainen*
	Leukopenia/neutropenia (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Agranulosytoosi tai pansytopenia (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen
	Trombosytopenia (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Entsyymispesifinen hemolyyttinen anemia potilailla, joilla on synnynnäinen G-6PDH-puutos (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen
<b>Immuuni-järjestelmä</b>	Yliherkkyys	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen
<b>Umpieritys</b>	Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	-	Harvinainen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Hypoglykemia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	-	Melko harvinainen*
	Hyperkalemia, joka korjaantuu hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4)		Melko harvinainen*
	Hyponatremia		Melko harvinainen*
	Hyperglykemia	Hyvin harvinainen	-
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Unettomuus	Melko harvinainen	-
	Mielialan muutokset (ahdistuneisuus mukaan lukien)	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Masennus	Melko harvinainen	Melko harvinainen*
	Unihäiriöt	-	Melko harvinainen
<b>Hermosto</b>	Uneliaisuus (etenkin hoidon alussa)	Yleinen	Melko harvinainen*
	Heitehuimaus (etenkin hoidon alussa)	Yleinen	Yleinen
	Päänsärky (etenkin hoidon alussa)	Yleinen	Yleinen
	Dysgeusia	Melko harvinainen	Yleinen
	Vapina	Melko harvinainen	-
	Hypoestesia	Melko harvinainen	-
	Parestesia	Melko harvinainen	Yleinen
	Pyörtyminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen*
	Sekavuustila	Harvinainen	Hyvin harvinainen
	Hypertonia	Hyvin harvinainen	-
	Perifeerinen neuropatia	Hyvin harvinainen	-

MedDRA -elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Yleisyys		
		Amlodipiini	Perindopriili	
	Aivoverisuonitapahtuma, mahdollisesti liiallisen hypotension seurauksena potilailla, joilla riski on suurentunut (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen	
	Ekstrapyramidaalihäiriö (ekstrapyramidaalioireyhtymä)	Tuntematon	-	
<b>Silmät</b>	Näköhäiriöt	Yleinen	Yleinen	
	Kahtena näkeminen	Yleinen	-	
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Tinnitus	Melko harvinainen	Yleinen	
	Kiertohuimaus (vertigo)	-	Yleinen	
<b>Sydän</b>	Sydämentykytykset	Yleinen	Melko harvinainen*	
	Takykardia	-	Melko harvinainen*	
	Angina pectoris (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen	
	Sydäninfarkti, mahdollisesti liiallisen hypotension seurauksena potilailla, joilla riski on suurentunut (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen	
	Rytmihäiriö (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä)	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	
<b>Verisuonisto</b>	Punastuminen	Yleinen	Harvinainen*	
	Hypotensio (ja hypotensioon liittyvät vaikutukset)	Melko harvinainen	Yleinen	
	Vaskuliitti	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen*	
	Raynaud'n oireyhtymä		Tuntematon	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Hengenahdistus	Yleinen	Yleinen	
	Yskä	Melko harvinainen	Yleinen	
	Bronkospasmi	-	Melko harvinainen	
	Eosinofiilinen pneumonia	-	Hyvin harvinainen	
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>	Ienhyperplasia	Hyvin harvinainen	-	
	Vatsakipu	Yleinen	Yleinen	
	Pahoinvointi	Yleinen	Yleinen	
	Oksentelu	Melko harvinainen	Yleinen	
	Dyspepsia	Yleinen	Yleinen	
	Suolen toiminnan muutos	Yleinen	-	
	Suun kuivuminen	Melko harvinainen	Melko harvinainen	
	Ripuli	Yleinen	Yleinen	
	Ummetus	Yleinen	Yleinen	
	Haimatulehdus	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen	
	Mahakatarri	Hyvin harvinainen	-	
<b>Maksa ja sappi</b>	Hepatiitti, keltaisuus	Hyvin harvinainen	-	
	Hepatiitti, joko sytolyttinen tai kolestaattinen (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen	
	Suurentuneet maksaentsyymiarvot (sopii lähinnä kolestaasiin)	Hyvin harvinainen	-	
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	Quincken edeema	Hyvin harvinainen	-	
	Kasvojen, raajojen, huulten, limakalvojen, kielen, äänielinten ja/tai kurkunpään angioedeema (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen	
	Erythema multiforme	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen	
	Hüstenlähtö	Melko harvinainen	-	
	Purppura	Melko harvinainen	-	
	Ihonvärin muutos	Melko harvinainen	-	
	Hyperhidroosi	Melko harvinainen	Melko harvinainen	
	Kutina	Melko harvinainen	Yleinen	
	Ihottuma, eksanteema	Melko harvinainen	Yleinen	
	Urtikaria (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen	Melko harvinainen	
	Valoyliherkkyysreaktio	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen*	
	Pemfigoidi	-	Melko harvinainen*	
	Psoriaasin paheneminen	-	Harvinainen	
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä	Hyvin harvinainen	-	
	Eksfoliatiivinen dermatiitti	Hyvin harvinainen	-	
Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Tuntematon	-		

MedDRA -elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Yleisyys	
		Amlodipiini	Perindopriili
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelten turpoaminen (nilkkojen turpoaminen)	Yleinen	-
	Artralgia	Melko harvinainen	Melko harvinainen*
	Myalgia	Melko harvinainen	Melko harvinainen*
	Lihasspasmit	Yleinen	Yleinen
	Selkäkipu	Melko harvinainen	-
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsamishäiriöt, nokturia, pollakisuria	Melko harvinainen	-
	Munuaisten toimintahäiriö	-	Melko harvinainen
	Akuutti munuaisten vajaatoiminta	-	Harvinainen
	Anuria/oliguria	-	Harvinainen*
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriöt	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Gynekomastia	Melko harvinainen	-
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Edeema	Hyvin yleinen	-
	Raajojen edeema	-	Melko harvinainen*
	Uupumus	Yleinen	-
	Rintakipu	Melko harvinainen	Melko harvinainen*
	Astenia	Yleinen	Yleinen
	Kipu	Melko harvinainen	-
	Huonovointisuus	Melko harvinainen	Melko harvinainen*
	Kuume	-	Melko harvinainen*
Tutkimukset	Painon nousu, painon lasku	Melko harvinainen	-
	Suurentunut veren ureapitoisuus	-	Melko harvinainen*
	Suurentunut veren kreatiinipitoisuus	-	Melko harvinainen*
	Suurentunut veren bilirubiinipitoisuus	-	Harvinainen
	Suurentunut maksaentsyymipitoisuus	-	Harvinainen
	Pienentynyt hemoglobiinipitoisuus ja pienentynyt hematokriitti	-	Hyvin harvinainen
	Vammat ja myrkytykset	Kaatumiset	

\* Yleisyys on laskettu kliinisissä tutkimuksissa havaittujen spontaanisti raportoitujen haittavaikutusten perusteella

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### 4.9 Yliannostus

Coveram-valmisteen yliannostuksesta ihmiselle ei ole tietoa.

Amlodipiinin osalta kokemus tahallisesta yliannostuksesta on niukkaa.

Oireet: Käytettävissä olevat tiedot viittaavat siihen, että huomattava yliannos saattaa aiheuttaa voimakasta perifeeristen verisuonten laajenemista ja mahdollisesti refleksitakykardiaa. Huomattavaa ja mahdollisesti pitkittynyttä systeemistä hypotensiota sokin kehittymiseen saakka, kuolemaan johtanut sokki mukaan lukien, on raportoitu.

Amlodipiinin yliannostuksen seurauksena on harvoin raportoitu ei-sydänperäistä keuhkoedeemaa, joka voi ilmetä viiveellä (24-48 tunnin kuluessa lääkevalmisteen ottamisesta) ja joka saattaa vaatia hengityksen tukihoidon. Aikaiset elvytystoimet (mukaan lukien nesteylikuormitus) perfuusion ja sydämen minuuttitilavuuden ylläpitämiseksi saattavat olla käynnistäviä tekijöitä.

Hoito: Amlodipiinin yliannostuksesta aiheutuva kliinisesti merkityksellinen hypotensio vaatii aktiivisia verenkiertoelimistöä tukevia toimenpiteitä, kuten sydämen ja hengityselimistön toiminnan tiheä seuranta, raajojen nostaminen koholle ja verenkierron nestetilavuuden ja virtsanerityksen seuranta. Vasokonstriktori voi auttaa palauttamaan verisuoniston tonuksen ja verenpaineen, edellyttäen että sen käytölle ei ole estettä.

Laskimosisäinen kalsiumglukonaatti saattaa olla hyödyllinen kalsiumkanavasalpauksen vaikutusten kumoamisessa.

Mahahuuhtelu saattaa joissakin tapauksissa olla hyödyllinen. Terveille vapaaehtoisille koehenkilöille kaksi tuntia 10 mg:n amlodipiiniannoksen annon jälkeen annetun lääkehiilen osoitettiin hidastavan amlodipiinin imeytymistä.

Koska amlodipiini sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, dialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä.

Perindopriilin osalta on käytettävissä niukasti tietoja yliannostuksesta ihmiselle. ACE:n estäjien yliannostuksen oireita saattavat olla hypotensio, verenkiertoshokki, elektrolyytitasapainon häiriintyminen, munuaisten toimintahäiriö, liikahengitys, takykardia, sydämentykytykset, bradykardia, huimaus, levottomuus ja yskä.

Suositeltu yliannoksen hoito on suonensisäinen tavallisen keittosuolaliuoksen infuusio. Jos potilaalle ilmenee huomattavaa hypotensiota, hänet on asetettava makuulleen pääpuoli muuta kehoa alemmaksi madallettuna.

Mikäli saatavissa, hoitoa angiotensiini II:n infuusiolla ja/tai suonensisäisillä katekoliamiineilla voidaan myös harkita. Perindopriili voidaan poistaa systeemisestä verenkierrosta hemodialyysin avulla (ks. kohta 4.4).

Hoito sydämentahdistimella on aiheellista bradykardiassa, joka ei reagoi muuhun hoitoon. Elintoimintoja, seerumin elektrolyyttejä ja kreatiniinipitoisuuksia tulisi seurata jatkuvasti.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ACE:n estäjät ja kalsiumkanavasalpaajat, ATC-koodi: C09BB04.

#### **Perindopriili**

##### Vaikutusmekanismi

Perindopriili estää angiotensiiniä konvertoivaa entsyymiä (ACE), joka muuttaa angiotensiini I:tä verisuonia supistavaksi aineeksi, angiotensiini II:ksi. Konvertaasientsyymi eli kinaasi on eksopeptidaasi, joka mahdollistaa angiotensiini I:n muuntumisen verisuonia supistavaksi angiotensiini II:ksi sekä verisuonia laajentavan bradykiniinin hajoamisen inaktiiviseksi heptapeptidiksi. ACE:n eston vaikutuksesta plasman angiotensiini II -pitoisuus laskee, mistä seuraa plasman lisääntynyt reniiniaktiivisuus (negatiivinen vaikutus reniinin vapautumiseen estyy) ja aldosteronin erityksen väheneminen. Koska ACE inaktivoi bradykiniiniä, ACE:n esto johtaa myös verenkierrossa olevan ja paikallisen kallikreini-kininijärjestelmän aktiivisuuden lisääntymiseen (ja siten myös prostaglandiinijärjestelmän aktivoitumiseen). On mahdollista, että ACE:n estäjien vaikutus perustuu osaksi tähän mekanismiin ja siitä johtuu myös osittain ACE:n estäjien tietyt haittavaikutukset (esim. yskä).

Perindopriilin vaikutukset perustuvat sen aktiiviseen metaboliittiin, perindopriilaattiin. Muilla metaboliiteilla ei ole ACE:n estovaikutusta *in vitro*.

##### Kliininen teho ja turvallisuus

###### *Hypertensio*

Perindopriili on tehokas kaikenasteisen hypertension hoitoon: lievän, kohtalaisen ja vaikean hypertension hoitoon. Sekä systolinen että diastolinen verenpaineen aleneminen on havaittavissa sekä makuuasennossa että seisoma-asennossa.

Perindopriili vähentää ääreisverenkierron vastusta ja alentaa näin verenpainetta. Perifeerinen veren virtaus lisääntyy vaikuttamatta sydämen syketaajuuteen.

Munuaisten verenkierto tavallisesti lisääntyy, kun taas glomerulusfiltraatio (GFR) pysyy yleensä muuttumattomana.

Verenpainetta alentava vaikutus on voimakkaimmillaan 4–6 tuntia yksittäisen annoksen jälkeen ja kestää vähintään 24 tuntia. Jäännösvaikutus ennen seuraavaa vuorokausiannosta on noin 87–100 % maksimivaikutuksesta.

Verenpaine alenee nopeasti. Hoitoon reagoiville potilaille normaali verenpaine saadaan kuukaudessa hoidon aloittamisesta eikä lääkkeen teho heikkene jatkuvassa käytössä.

Lääkehoidon keskeyttäminen ei johda kimmovaste- eli rebound-ilmioon.

Perindopriili vähentää sydämen vasemman kammion liikakasvua.

Perindopriililla on todettu verisuonia laajentava vaikutus ihmiseen. Se lisää isojen valtimoiden elastisuutta ja alentaa media:lumen -suhdetta pienissä valtimoissa.

### *Stabiili sepelvaltimotauti*

EUROPA-tutkimus oli neljän vuoden mittainen, kansainvälinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu, kliininen monikeskustutkimus.

Kaksitoistatuhattakaksisataakahdeksantoista (12 218) iältään yli 18-vuotiasta potilasta satunnaistettiin siten, että he saivat joko 8 mg perindopriilia (n = 6110) tai lumelääkettä (n = 6108).

Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli sepelvaltimotauti, mutta ei sydämen vajaatoiminnan kliinisiä merkkejä. Potilaista kaikkiaan 90 %:lla oli aiemmin ollut sydäninfarkti ja/tai heille oli tehty sepelvaltimon revaskularisaatio. Suurin osa potilaista sai tutkimuslääkkeen lisäksi tavanomaista hoitoa, kuten verihutiuleiden paakkuuntumista estävää lääkitystä, lipidejä alentavia lääkeaineita ja beetasalpaajia.

Tehoa osoittava pääkriteeri oli seuraavien tekijöiden yhteenlaskettu esiintyvyys: kuolleisuus sydän- ja verisuonitauteihin, ei-fataali sydäninfarkti ja/tai sydämenpysähdys, jonka jälkeen potilas oli elvytetty. Hoito perindopriilin ter-butyyliamiinilla annoksella 8 mg (vastaa 10 mg perindopriiliarginiinia) kerran vuorokaudessa sai aikaan primaarivasteen absoluuttisen pienenemisen 1,9 %:lla (suhteellisen riskin pieneneminen 20 %, luottamusväli 95 % [9,4; 28,6] – p < 0,001).

Potilailla, joilla oli aiemmin ollut sydäninfarkti ja/tai joille on tehty revaskularisaatio, ensisijaisen päätetapahtuman absoluuttinen riski pieneni 2,2 %:lla, joka vastaa suhteellisen riskin pienenemistä 22,4 %:lla (luottamusväli 95 % [12,0; 31,6] – p < 0,001) verrattuna lumelääkeryhmään.

### *Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesta koskevat kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot*

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan.

Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pitä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints,) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjää tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia



(hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

## **Amlodipiini**

### Vaikutusmekanismi

Amlodipiini on dihydropyridiini-ryhmän kalsiumionin sisäänvirtauksen estäjä (hidas kanavan estäjä tai kalsiumionin antagonist), ja se estää kalsiumionin sisäänvirtausta sydänlihakseen ja verisuonten sileään lihakseen.

Amlodipiini alentaa verenpainetta relaksoimalla suoraan verisuonten sileää lihaksistoa. Mekanismia, jolla amlodipiini helpottaa angina pectoris -oireita, ei ole täysin selvitetty, mutta amlodipiini vähentää iskeemistä kuormitusta seuraavalla kahdella tavalla:

- Amlodipiini laajentaa perifeerisiä arterioleja vähentäen ääreisverenkierron kokonaisvastusta (afterload), jota vastaan sydän työskentelee. Koska sydämen syketiheys pysyy muuttumattomana, sydämen kuormituksen väheneminen pienentää sydänlihaksen energiakulutusta ja hapentarvetta.
- Amlodipiinin vaikutusmekanismiin kuuluu todennäköisesti myös sepelvaltimon pääsuonien ja arterioliin laajennus sekä normaalilla että iskeemisellä alueella. Dilataatio parantaa sydänlihaksen hapensaantia, jos potilaalla on sepelvaltimon spasmi (Prinzmetal- tai variantti angina).

### Kliininen teho ja turvallisuus

Verenpainepotilaille saadaan antamalla amlodipiinia kerran päivässä kliinisesti merkitsevä, 24 tuntia kestävä verenpaineen lasku sekä makuulla että pystyasennossa mitattaessa. Koska vaikutus ilmenee hitaasti, akuuttia hypotensiota ei ilmene.

Kerran päivässä otettu amlodipiini pidentää angina pectoris -potilaiden raskituksen sietoaikaa, viivästyttää angina pectoris -kohtausta ja 1 mm:n ST-tason laskun ilmaantumista. Amlodipiini vähentää sekä angina pectoris -kohtausten esiintyvyyttä että glyseryyliitrinitraattitablettien kulutusta.

Amlodipiinin käyttöön ei liity haitallisia metabolisia vaikutuksia eikä plasman lipiditasojen muutoksiin, ja se sopii potilaille, joilla on astma, diabetes ja kihti.

### *Sepelvaltimotauti*

Amlodipiinin tehoa sepelvaltimotautipotilaiden kliinisten tapahtumien estämisessä tutkittiin 1997 potilaalla riippumattomassa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, jossa amlodipiinia verrattiin enalapriiliin tromboosien esiintyvyyden vähentämisessä (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT). Näistä potilaista 663 sai amlodipiinihoitoa 5–10 mg:n annoksina, 673 potilasta sai enalapriilihoitoa 10–20 mg:n annoksina ja 655 potilasta sai lumelääkettä. Tavanomaisen hoidon lisäksi annettiin 2 vuoden ajan hoitoa statiineilla, beetasalpaajilla, diureeteilla ja asetyylisalisyylihapolla. Keskeiset tehon tulokset esitetään taulukossa 1. Tulokset viittaavat siihen, että sepelvaltimotautipotilaat tarvitsivat amlodipiinihoidon yhteydessä vähemmän sairaalahoitoa rintakipujen ja revaskularisaatioimenpiteiden vuoksi.

**Taulukko 1. Merkityksellisten kliinisten hoitotulosten ilmaantuvuus CAMELOT-tutkimuksessa**

Hoitotulos	Kardiovaskulaaritapahtumien lukumäärä (%) Amlodipiini vs. lumelääke				P-arvo
	Amlodipiini	Lumelääke	Enalapriili	Riskisuhde (95 %n luottamusväli)	
<u>Ensisijainen päätetapahtuma</u>					
Kardiovaskulaarinen haittatahtuma	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54–0,88)	0,003
<u>Yksittäiset osa-alueet</u>					
Sepelvaltimon revaskularisaatio	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54–0,98)	0,03
Sairaalahoito rintakipujen vuoksi	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41–0,82)	0,002
Kuolemaan johtamaton sydäninfarkti	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37–1,46)	0,37
Aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA)	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19–1,32)	0,15
Kardiovaskulaarikuolema	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48–12,7)	0,27
Sairaalahoito kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan vuoksi	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14–2,47)	0,46
Elvytys sydänpysähdyksen yhteydessä	0	4 (0,6)	1 (0,1)	Ei oleellinen	0,04
Uuden perifeerisen verisuonitaudin ilmaantuminen	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50–13,4)	0,24

### *Sydämen vajaatoiminta*

Hemodynaamiset tutkimukset sekä rasiukseen perustuneet kontrolloidut kliiniset tutkimukset NYHA-luokan II-IV sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla osoittivat, ettei amlodipiini aiheuttanut kliinisen tilan pahenemista rasiuksen sietokyvyllä, vasemman kammion ejektiofraktiolla ja kliinisellä oireistolla mitattuna. Lumekontrolloitu tutkimus (PRAISE), joka oli suunniteltu digoksiinia, diureetteja ja ACE:n estäjiä käyttävien NYHA-luokan III-IV sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arvioimiseen, osoitti, ettei amlodipiini lisännyt kuolleisuusriskiä eikä sydämen vajaatoimintaan liittyvää kuolleisuutta ja sairastuvuutta. Pitkäkestoisessa lumekontrolloidussa amlodipiinin jatkotutkimuksessa (PRAISE-2) ACE:n estäjiä, digitalista ja diureetteja vakiintuneina annoksina käyttäneillä NYHA-luokan III-IV sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla ei ollut kliinisiä oireita eikä iskeemiseen sairauteen viittaavia objektiivisia löydöksiä eikä iskeemistä perussairautta, amlodipiini ei vaikuttanut sydän- ja verisuoniperäiseen kokonaiskuolleisuuteen. Amlodipiinin käyttöön liittyi tässä samassa potilasjoukossa raportoitujen keuhkoedeematapahtumien lisääntymistä.

### *Sydäninfarktin estohoitotutkimus (ALLHAT)*

Satunnaistettu, kaksoissookkoutettu, sairastuvuus-kuolleisuustutkimus nimeltään ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) suoritettiin potilaille, joilla oli lievä tai keskivaikea hypertensio, uusimpien lääkkeitöiden vertailemiseksi: amlodipiini 2,5–10 mg/pv (kalsiumkanavan salpaaja) tai lisinopriili 10–40 mg/pv (ACE:n estäjä) ensisijaisena hoitona verrattuna hoitoon tiatsididiureetti klooritalidonilla 12,5–25 mg/pv. Yhteensä 33 357 verenpainepotilasta, jotka olivat vähintään 55-vuotiaita, satunnaistettiin tutkimuksessa ja heitä seurattiin keskimäärin 4,9 vuotta. Potilailla oli ainakin yksi sepelvaltimotaudin riskitekijä, kuten aikaisempi sydäninfarkti tai aivohalvaus > 6 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista tai todiste jostakin ateroskleroottisesta sydän- ja verisuonitaudista (yhteensä 51,5 %); tyypin 2 diabeteksestä (36,1 %); HDL-kolesterolin pienestä pitoisuudesta (< 35 mg/dl, 11,6 %); vasemman kammion hypertrofiasta, joka oli todettu EKG:llä tai ultraäänitutkimuksella (20,9 %), tai tupakointi tutkimuksen aikana (21,9 %). Yhteinen primaaripäätetapahtuma oli kuolemaan johtava sepelvaltimotauti tai ei-kuolemaan johtava sydäninfarkti. Merkittävää eroa ei havaittu päätetapahtumassa amlodipiiniin perustuvan ja klooritalidoniin perustuvan hoidon välillä: suhteellinen riski 0,98 (luottamusväli 95 % (0,90–1,07), p = 0,65). Toissijaisen päätetapahtuman, sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys (osa yhdistetystä sydän- ja verisuonitaudin päätetapahtumasta) oli merkittävästi suurempi amlodipiini-ryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs. 7,7 %, suhteellinen riski 1,38 (luottamusväli 95 % [1,25–1,52] p < 0,001)). Amlodipiiniryhmän ja klooritalidoniryhmän välinen ero ei kuitenkaan ollut merkittävä kokonaiskuolleisuuden suhteen, suhteellinen riski 0,96 (luottamusväli 95 % [0,89–1,02] p = 0,20).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Perindopriilin ja amlodipiinin imeytymisnopeus ja imeytymisaste Coveram-tableteista eivät eroa merkittävästi erikseen annettujen perindopriili- ja amlodipiinitablettien imeytymisestä.

### Perindopriili

#### Imeytyminen

Suun kautta annettuna perindopriili imeytyy nopeasti ja huippupitoisuus saavutetaan yhden tunnin kuluessa. Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on yksi tunti.

Perindopriili on aihiolääke. Annetusta perindopriiliannoksesta 27 % pääsee verenkiertoon aktiivisena metaboliittina, perindopriilina. Vaikuttavan perindopriililääkkeen lisäksi perindopriililla on viisi muuta metaboliittia, jotka ovat vaikuttamattomia. Perindopriililääkkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3–4 tunnin kuluessa.

Koska ruoka vähentää perindopriilin muuntumista perindopriiliksi ja siten hyötyosuutta, perindopriililääkettä tulisi ottaa kerran vuorokaudessa suun kautta otettavana kerta-annoksena ennen ateriala.

Perindopriiliannoksen suuruuden on osoitettu olevan lineaarisessa suhteessa lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa.

#### Jakautuminen

Vapaan perindopriililääkkeen jakautumistilavuus on noin 0,2 l/kg. Perindopriililääke sitoutuu plasman proteiineihin 20-prosenttisesti, pääasiassa angiotensiiniä konvertoivaan entsyymiin, mutta se riippuu pitoisuudesta.

#### Eliminaatio

Perindopriililääke eliminoituu virtsan mukana ja sitoutumattoman osan terminaalinen puoliintumisaika on noin 17 tuntia, joten vakaa tila saavutetaan 4 päivän kuluessa.

#### Iäkkäät, sydämen toimintahäiriö, munuaisten toimintahäiriö

Iäkkäiden potilaiden ja potilaiden, joilla on munuaisten toimintahäiriö, elimistöä perindopriililääke eliminoituu hitaammin kuin nuorten ja terveiden elimistöä (ks. kohta 4.2). Siksi tavanomaiseen lääkkäin seurantaan kuuluvat säännöllinen kreatiniinin ja kaliumpitoisuuden seuranta.

#### Maksan vajaatoiminta

Perindopriililääkkeen puhdistuma dialyysissä on 70 ml/min.

Maksakirroosi muuttaa perindopriilin kinetiikkaa: kantamolekyylin maksapuhdistuma on vähentynyt puoleen. Muodostuvan perindopriililääkkeen määrä ei kuitenkaan muutu, ja sen vuoksi annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### Amlodipiini

#### Imeytyminen, jakautuminen, sitoutuminen plasman proteiineihin

Terapeuttisina annoksina amlodipiini imeytyy hyvin ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 6–12 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 64–80 %. Amlodipiinin jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta amlodipiinista on sitoutunut plasman proteiineihin.

Ruokailu ei vaikuta amlodipiinin biologiseen hyötyosuuteen.

#### Biotransformaatio/Eliminaatio

Amlodipiinin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 35–50 tuntia, kun lääkkettä otetaan kerran vuorokaudessa. Amlodipiini metaboloituu suuressa määrin maksassa inaktiiviseksi metaboliiteikseen, ja 10 % erittyy kanta-aineena ja 60 % metaboliitteina virtsaan.

#### Iäkkäät

Käyttö iäkkäiden potilaiden hoidossa: Amlodipiinin huippupitoisuuksien saavuttamiseen plasmassa kuluu yhtä kauan aikaa sekä iäkkäitä että nuoria tutkimushenkilöitä lääkkettäessä. Potilaan ikääntyessä amlodipiinin

puhdistuma pyrkii pienenemään, jolloin AUC-arvo suurenee ja eliminaation puoliintumisaika pitenee. Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden AUC-arvo suureni ja eliminaation puoliintumisaika piteni siten, kuin tutkitun ikäryhmän osalta odotettiin.

#### Maksan vajaatoiminta

Käyttö maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon: Amlodipiinin annosta maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on hyvin vähän kliinistä tietoa. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla amlodipiinin puhdistuma on vähentynyt, joten puoliintumisaika on pidempi ja AUC-arvo on suurentunut noin 40–60 %.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### **Perindopriili**

Toistuvan altistuksen (suun kautta) toksisuutta koskevissa tutkimuksissa (rotat ja apinat) haitat kohdistuivat munuaisiin, mutta vauriot olivat korjaantuvia.

Mutageenisia ominaisuuksia ei ole havaittu *in vitro*- tai *in vivo* -tutkimuksissa.

Reproduktiotoksisuustutkimuksissa (rotat, hiiret, kaniinit ja apinat) ei havaittu merkkejä alkiotoksisuudesta tai teratogeenisuudesta. Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjillä on kuitenkin havaittu olevan haitallisia vaikutuksia sikiön kehitykseen raskauden loppuvaiheessa. Vaikutukset johtavat sikiökuolemaan ja synnyttäisiin vikoihin jyrksijöillä ja kaniineilla: munuaisvaurioita ja syntymänaikaista ja -jälkeistä kuolleisuutta on havaittu. Uros- ja naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt. Karsinogeenisuutta ei ole havaittu pitkäaikaisissa tutkimuksissa rotilla ja hiirillä.

#### **Amlodipiini**

##### *Reproduktiotoksikologia*

Rotilla ja hiirillä tehdyt reproduktiotutkimukset osoittivat synnytyksen viivästyvän, synnytyksen keston pitkittyvän ja poikasten eloonjäännin vähenevän painon perusteella (mg/kg) noin 50-kertaisilla annoksilla ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen nähden.

##### *Hedelmällisyyden heikkeneminen*

Amlodipiinia enintään annoksina 10 mg/kg/vrk (8 kertaa\* ihmiselle suositellun enimmäisannoksen 10 mg suuruinen annos kehon pinta-alan [mg/m<sup>2</sup>] perusteella) saaneilla rotilla (urokset 64 vuorokauden ajan ja naaraat 14 vuorokauden ajan ennen parittelua) ei esiintynyt vaikutuksia hedelmällisyyteen. Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa urosrotat saivat amlodipiinibesilaattia 30 vuorokauden ajan painon perusteella (mg/kg) ihmisen annostusta vastaavina annoksina, follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) ja testosteronin pitoisuuksien plasmassa todettiin pienentyneen. Myös siittiötiheyden sekä kypsien esisiittiöiden ja Sertolin solujen määrän todettiin vähentyneen.

##### *Karsinogeenisuus, mutageenisuus*

Amlodipiinia kahden vuoden ajan annoksia 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk laskennallisesti vastaavina pitoisuuksina ruoassa saaneilla rotilla ja hiirillä ei todettu viitteitä karsinogeenisuudesta. Suurin annos (hiirillä vastaava ja rotilla kaksinkertainen\* kehon pinta-alan [mg/m<sup>2</sup>] perusteella suurimpaan suositeltuun kliiniseen annokseen 10 mg verrattuna) oli lähes suurin siedetty annos hiirille, mutta ei rotille.

Mutageenisuustutkimuksissa ei todettu geenien tai kromosomien tasolla lääkkeeseen liittyneitä vaikutuksia.

\*50 kg:n painoisen potilaan perusteella.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti

Selluloosa, mikrokiteinen (E 460)

Piidioksidi, kolloidinen vedetön (E 551)  
Magnesiumstearaatti (E 470B)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 tai 50 tablettia polypropyleeniputkessa, joka on varustettu LDPE-supistimella sekä LDPE-tulpalla. Pakkaus sisältää kuivausgeeliä.

Laatikko sisältäen 1 putken, jossa 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 tai 50 tablettia.

Laatikko sisältäen 2 putkea, joissa 28, 30 tai 50 tablettia.

Laatikko sisältäen 3 putkea, joissa 28 tablettia.

Laatikko sisältäen 3 putkea, joissa 30 tablettia.

Laatikko sisältäen 4 putkea, joissa 30 tablettia.

Laatikko sisältäen 10 putkea, joissa 50 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex – Ranska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

5 mg/5 mg : 23480

5 mg/10 mg : 23481

10 mg/5 mg : 23482

10 mg/10 mg : 23483

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.06.2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26/09/2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

18.10.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Coveram 5 mg/5 mg tabletter

[Coveram 5 mg/10 mg tabletter]

[Coveram 10 mg/5 mg tabletter]

[Coveram 10 mg/10 mg tabletter]

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 3,395 mg perindopril motsvarande 5 mg perindoprilarginin och 6,935 mg amlodipinbesilat motsvarande 5 mg amlodipin.

[En tablett innehåller 3,395 mg perindopril motsvarande 5 mg perindoprilarginin och 13,870 mg amlodipinbesilat motsvarande 10 mg amlodipin]

[En tablett innehåller 6,790 mg perindopril motsvarande 10 mg perindoprilarginin och 6,935 mg amlodipinbesilat motsvarande 5 mg amlodipin]

[En tablett innehåller 6,790 mg perindopril motsvarande 10 mg perindoprilarginin och 13,870 mg amlodipinbesilat motsvarande 10 mg amlodipin]

Hjälpämne(n) med känd effekt: laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Vit, stavformad tablett, 8,5 mm lång och 4,5 mm bred, med 5/5 ingraverat på ena sidan och \*↔ på andra sidan.

[Vit, fyrkantig tablett, 8 mm lång och 8 mm bred, med 5/10 ingraverat på ena sidan och \*↔ på andra sidan.]

[Vit, trekantig tablett, 9,5 mm x 8,8 mm x 8,8 mm, med 10/5 graverat på ena sidan och \*↔ på andra sidan.]

[Vit, rund tablett, med en diameter på 8,5 mm, med 10/10 ingraverat på ena sidan och \*↔ på andra sidan.]

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Coveram är indicerat som substitutionsterapi för behandling av essentiell hypertoni och/eller stabil kranskärlssjukdom hos patienter som redan är adekvat kontrollerade med perindopril och amlodipin taget samtidigt vid samma dosnivå.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Oral användning.

En tablett per dag som en enkeldos, helst på morgonen före en måltid.

Den fasta doskombinationen är inte lämplig för initial behandling.

Om ändring av dosering krävs kan dosen av Coveram ändras eller individuell titrering med en kombination av de enskilda komponenterna övervägas.

## Särskilda patientgrupper

### *Nedsatt njurfunktion och äldre (se avsnitt 4.4 och 5.2)*

Elimineringen av perindoprilat är nedsatt hos äldre och patienter med nedsatt njurfunktion. Vanlig medicinsk uppföljning bör därför inkludera frekvent övervakning av kreatinin- och kaliumnivåer.

Coveram kan administreras till patienter med kreatininclearance  $\geq 60$  ml/min, men är inte lämpligt för patienter med kreatininclearance  $< 60$  ml/min. Hos dessa patienter rekommenderas individuell dositering med de enskilda komponenterna.

Amlodipin tolereras lika väl hos äldre och yngre patienter då det används i lika stora doser. Normalt doseringsschema rekommenderas hos äldre, men försiktighet ska iakttas vid ökning av dosen. Förändring av plasmakoncentrationen av amlodipin har inte samband med graden av nedsatt njurfunktion. Amlodipin elimineras inte genom dialys.

### *Nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2)*

Eftersom doseringsrekommendationer inte har fastställts hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion ska försiktighet iakttas vid val av dos och behandlingen påbörjas med doser i den lägre delen av doseringsintervallet (se avsnitt 4.4 och 5.2). För att fastställa optimal start- och underhållsdos hos patienter med nedsatt leverfunktion ska patientens dos titreras individuellt med amlodipin och perindopril som enskilda komponenter. Farmakokinetiken för amlodipin har inte studerats hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion ska amlodipinbehandlingen påbörjas med lägsta dos och titreras långsamt.

### *Pediatrik population*

Coveram ska inte användas hos barn och ungdomar eftersom effekten och toleransen av perindopril och amlodipin, använt i kombination, inte har fastställts hos barn och ungdomar.

## **4.3 Kontraindikationer**

### **Kopplat till perindopril**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot någon annan ACE-hämmare
- Angioödem i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Samtidig användning av Coveram med produkter som innehåller aliskiren hos patienter med diabetes mellitus eller nedsatt njurfunktion ( $GFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.5 och 5.1)
- Samtidig användning med sakubitril/valsartan behandling. Coveram får inte initieras förrän 36 timmar efter den sista dosen sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.4 och 4.5)
- Extrakorporeal behandling som gör att blod kommer i kontakt med negativt laddade ytor (se avsnitt 4.5)
- Betydande bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en ensamt fungerande njure (se avsnitt 4.4).

### **Kopplat till amlodipin**

- Svår hypotoni
- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot dihydropyridinderivat
- Chock inklusive kardiogen chock
- Utflödeshinder i vänster kammare (t.ex. höggradig aortastenosis)
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt.

### **Kopplat till Coveram**

Alla kontraindikationer relaterade till de enskilda komponenterna, som anges ovan, gäller även den fasta kombinationen i Coveram.

- Överkänslighet mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## 4.4 Varningar och försiktighet

Alla varningar relaterade till de enskilda komponenterna, som anges nedan, gäller även den fasta kombinationen i Coveram.

### Kopplat till perindopril

#### Särskilda varningar

##### *Överkänslighet/angioödem*

Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, slemhinnor, tunga, glottis och/eller larynx har i sällsynta fall rapporterats hos patienter behandlade med ACE-hämmare, inklusive perindopril (se avsnitt 4.8). Detta kan inträffa när som helst under behandlingen. I sådana fall skall behandling med Coveram omedelbart avbrytas och lämplig övervakning initieras och fortgå tills symptomen helt försvunnit. I de fall där svullnaden var begränsad till ansiktet och läpparna gick tillståndet i allmänhet tillbaka utan behandling; antihistamin har dock varit till nytta för lindring av symptomen.

Angioödem sammankopplade med larynxödem kan vara livshotande. När tunga, glottis eller larynx är involverade och medför risk för luftvägsobstruktion skall akutbehandling omedelbart sättas in. Detta kan inkludera administrering av adrenalin och/eller upprätthållande av öppen luftväg. Patienten bör stå under noggrann medicinsk övervakning tills en fullständig och bestående återgång av symptomen erhållits. Patienter med en anamnes av angioödem utan relation till ACE-hämmarbehandling kan utgöra en riskgrupp för angioödem om de får en ACE-hämmare (se avsnitt 4.3).

Intestinalt angioödem har rapporterats i sällsynta fall hos patienter som behandlas med ACE-hämmare. Dessa patienter uppvisade buksmärter (med eller utan illamående eller kräkningar); i en del fall förekom inget föregående ansiktsangioödem och C-1-esternasnivåerna var normala. Angioödemet diagnostiserades genom procedurer som datortomografi eller ultraljud av buken eller vid kirurgi, och symptomen gick tillbaka när ACE-hämmarbehandlingen avslutades. Intestinalt angioödem skall inkluderas i differentialdiagnosen på patienter som behandlas med en ACE-hämmare och uppvisar buksmärter (se avsnitt 4.8).

Samtidig användning av perindopril med sakubitril/valsartan är kontraindicerad på grund av ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.3). Sakubitril/valsartan får inte initieras förrän 36 timmar efter att den sista dosen perindopril tagits. Om behandling med sakubitril/valsartan avbryts får behandling med perindopril inte initieras förrän 36 timmar efter den sista dosen sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.5). Samtidig behandling med ACE-hämmare och NEP-hämmare (t.ex. racekadotril), mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och gliptiner (t.ex. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kan leda till en ökad risk för angioödem (t.ex. svullnad i luftvägarna eller tungan, med eller utan försämrad andning) (se avsnitt 4.5). Försiktighet ska iakttas när behandling med racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och gliptiner (t.ex. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) påbörjas hos en patient som redan behandlas med en ACE-hämmare.

##### *Anafylaktoida reaktioner under lågdensitetslipoproteinaferes (LDL-aferes)*

I sällsynta fall har patienter som får ACE-hämmare under LDL-aferes med dextransulfat råkat ut för livshotande anafylaktoida reaktioner. Dessa reaktioner kan undvikas genom temporärt uppehåll av ACE-hämmarbehandling före varje aferes.

##### *Anafylaktoida reaktioner under desensibilisering*

Patienter som får ACE-hämmare under desensibiliseringsbehandling (t.ex. bi- eller getinggift) har fått anafylaktoida reaktioner. Hos dessa patienter har reaktionen undvikits vid temporärt uppehåll av ACE-hämmarbehandling, men de återkom vid oavsiktligt återinsättande.

##### *Neutropeni/agranulocytos/trombocytopeni/anemi*

Neutropeni/agranulocytos, trombocytopeni och anemi har rapporterats hos patienter som får ACE-hämmare. Neutropeni förekommer sällan hos patienter som har normal njurfunktion och inga andra komplicerande faktorer. Perindopril bör användas med yttersta försiktighet till patienter med kollagen kärleksjukdom,



immunsuppressiv terapi, behandlade med allopurinol eller prokainamid, eller en kombination av dessa faktorer, särskilt vid tidigare nedsatt njurfunktion. En del av dessa patienter utvecklade allvarliga infektioner, vilka i några fall inte svarade på intensiv antibiotikabehandling. Om perindopril används till sådana patienter rekommenderas regelbunden kontroll av antal vita blodkroppar, och patienten skall instrueras att rapportera varje tecken på infektion (t.ex. ont i halsen, feber).

#### *Renovaskulär hypertoni*

En ökad risk för hypotoni och njurinsufficiens föreligger när en patient med bilateral njurartärstenos eller stenosis i artären till en ensamt fungerande njure behandlas med ACE-hämmare (se avsnitt 4.3). Behandling med diuretika kan vara en bidragande orsak. Förlust av njurfunktionen kan förekomma med bara små förändringar i serum kreatinin, till och med hos patienter med unilaterala njurartärstenos.

#### *Dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)*

Det har visats att samtidig användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren ökar risken för hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt). Dubbel blockad av RAAS genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Om det anses vara absolut nödvändigt med dubbel blockad får detta endast utföras under övervakning av en specialist, och patienten ska stå under regelbunden, noggrann övervakning av njurfunktion, elektrolyter och blodtryck.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

#### *Primär aldosteronism*

Patienter med primär hyperaldosteronism svarar i allmänhet inte på blodtryckssänkande läkemedel som verkar genom att hämma renin-angiotensinsystemet. Därför rekommenderas inte användning av detta läkemedel.

#### *Graviditet*

Behandling med ACE-hämmare bör inte påbörjas under graviditet. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas (se avsnitt 4.3 och 4.6).

#### *Försiktighetsåtgärder vid användning*

##### *Hypotoni*

ACE-hämmare kan orsaka blodtrycksfall. Symptomatisk hypotoni ses sällan hos okomplicerade hypertoni-patienter utan är mer vanligt förekommande hos patienter med vätskebrist orsakad av t.ex. diuretikabehandling, saltrestriktioner i dieten, dialys, diarré eller kräkning, eller patienter som har svår reninberoende hypertoni (se avsnitt 4.5 och 4.8). Hos patienter med ökad risk för symptomatisk hypotoni, ska blodtryck, njurfunktion och serumkalium övervakas noga under behandling med Coveram. Liknande överväganden gäller för patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom hos vilka ett kraftigt blodtrycksfall kan orsaka hjärtinfarkt eller slaganfall.

Om hypotoni inträffar bör patienten placeras i ryggläge och, vid behov, ges intravenös infusion av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). En övergående hypotonireaktion utgör ingen kontraindikation mot ytterligare doser, vilka vanligen kan ges utan svårigheter så snart blodtrycket har stigit efter vätsketillförseln.

##### *Aorta- och mitralklaffstenos/hypertrof kardiomyopati*

Perindopril skall, precis som alla ACE-hämmare, ges med försiktighet till patienter med mitralklaffstenos eller hinder i utflödet från vänster kammare, såsom aortastenos eller hypertrof kardiomyopati.

### *Nedsatt njurfunktion*

Vid nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 60 ml/min) rekommenderas individuell dositering med de enskilda komponenterna (se avsnitt 4.2).

Rutinövervakning av kalium och kreatinin utgör en del av normal klinisk praxis för dessa patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.8).

Hos vissa patienter med bilateral njurartärstenos eller stenos i artären till en solitär njure, vilka behandlats med ACE-hämmare, har ökning av blodurea och serumkreatinin observerats. Dessa ökning har vanligtvis varit reversibla vid avbrytande av behandling. Detta är särskilt vanligt hos patienter med njurinsufficiens. Om renovaskulär hypertoni också föreligger innebär det en ökad risk för svår hypotoni och njurinsufficiens. Vissa hypertoni-patienter som inte har någon tidigare uppenbar vaskulär njursjukdom har utvecklat förhöjningar i blodurea och serumkreatinin, vanligtvis små och övergående, speciellt när perindopril har getts samtidigt med ett diuretikum. Detta inträffar med högre sannolikhet hos patienter med tidigare njurfunktionsnedsättning.

### *Leversvikt*

I sällsynta fall har ACE-hämmare förknippats med ett syndrom som börjar med kolestatisk gulsot och vidareutvecklas till fulminant levernekros och som (ibland) leder till döden. Syndromets mekanism är inte känd. Patienter som får ACE-hämmare och som utvecklar gulsot eller en betydande ökning av leverenzymnivåer skall avbryta ACE-hämmande behandling och följas upp medicinskt (se avsnitt 4.8).

### *Ras*

ACE-hämmare orsakar en högre frekvens av angioödem hos svarta patienter än hos icke-svarta patienter. Perindopril kan, som andra ACE-hämmare, vara mindre effektiv för blodtryckssänkning hos svarta människor än hos icke-svarta, möjligen beroende på en högre prevalens av låga reninnivåer hos den svarta hypertoni-populationen.

### *Hosta*

Hosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Kännetecknande är en icke-produktiv, ihållande hosta, som upphör när ACE-hämmande behandlingen avbryts. ACE-hämmande inducerad hosta bör beaktas som en tänkbar differentialdiagnos vid hosta.

### *Kirurgi/anestesi*

Hos patienter som genomgår större kirurgiska ingrepp eller anestesi med medel som orsakar hypotoni kan Coveram blockera angiotensin II-bildning sekundärt till kompensatorisk reninfrisättning. Behandlingen skall avbrytas en dag före det kirurgiska ingreppet. Om hypotoni uppstår och bedöms bero på denna mekanism kan den korrigeras med volymökning.

### *Hyperkalemi*

Förhöjningar av serumkalium har observerats hos en del patienter behandlade med ACE-hämmare, inklusive perindopril. ACE-hämmare kan orsaka hyperkalemi på grund av att de hämmar frisättningen av aldosteron. Effekten är oftast inte signifikant hos patienter med normal njurfunktion. Riskfaktorer för att utveckla hyperkalemi inkluderar njurinsufficiens, försämring av njurfunktionen, ålder (> 70 år), diabetes mellitus, tillstötande händelse, särskilt dehydrering, akut hjärtdekomensation, metabolisk acidosis och samtidig användning av kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, eplerenon, triamteren eller amilorid), kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltersättningsmedel; eller intag av andra läkemedel förknippade med förhöjningar av serumkalium (t.ex. heparin, kotrimoxazol, kallas även trimetoprim/sulfametoxazol) och särskilt aldosteronantagonister eller angiotensinreceptorblockerare. Användningen av kaliumtillskott, kaliumsparande diuretika eller kaliuminnehållande saltsubstitut kan leda till en signifikant ökning av serumkalium särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hyperkalemi kan orsaka allvarliga, ibland fatala arytmier. Kaliumsparande diuretika och angiotensinreceptorblockerare ska användas med försiktighet hos patienter som behandlas med ACE-hämmare, och serumkalium och njurfunktion ska övervakas. Om samtidig användning av ovan nämnda medel bedöms lämplig, skall dessa användas med försiktighet och frekvent uppföljning av serumkalium (se avsnitt 4.5).

### *Diabetespatienter*

Hos diabetespatienter som behandlas med orala diabetesmedel eller insulin skall blodglukosnivån övervakas noggrant under den första månadens behandling med en ACE-hämmare (se avsnitt 4.5).

### **Kopplat till amlodipin**

#### Försiktighetsåtgärder vid användning

Säkerhet och effekt för amlodipin hos patienter med hypertensiv kris har inte fastställts.

#### *Hjärtsvikt*

Patienter med hjärtsvikt ska behandlas med försiktighet.

I en placebokontrollerad långtidsstudie av patienter med svår hjärtsvikt (NYHA-klass III och IV) var den rapporterade incidensen av lungödem högre hos gruppen som behandlades med amlodipin än i placebogruppen (se avsnitt 5.1). Kalciumkanalblockerare, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet hos patienter med kongestiv hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Halveringstiden för amlodipin är fördröjd och AUC-värdena högre hos patienter med nedsatt leverfunktion; doseringsrekommendationer har inte fastställts. Amlodipinbehandlingen ska därför påbörjas med doser i den lägre delen av doseringsintervallet och försiktighet iakttas, både vid initial behandling och dosökning. Långsam dostitrering och noggrann övervakning kan krävas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

#### *Äldre*

Hos äldre ska försiktighet iakttas vid ökning av doseringen (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Amlodipin kan användas till dessa patienter i normala doser. Förändringar av koncentrationen av amlodipin i plasma har inte samband med graden av nedsatt njurfunktion. Amlodipin elimineras inte genom dialys.

### **Kopplat till Coveram**

Alla varningar relaterade till de enskilda komponenterna, som anges ovan, gäller även den fasta kombinationen i Coveram.

### **Försiktighetsåtgärder vid användning**

#### *Hjälpämne*

Innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### *Interaktioner*

Samtidig användning av Coveram med litium, kaliumsparande läkemedel eller kaliumtillskott, eller dantrolen rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### **Kopplat till perindopril**

Data från kliniska prövningar har visat att förekomsten av biverkningar som hypotoni, hyperkalemi och nedsatt njurfunktion (inklusive akut njursvikt) är högre vid dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) genom kombinerad användning av ACE-hämmare, angiotensin II-receptorblockerare eller aliskiren jämfört med användning av ett enda läkemedel som påverkar RAAS (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

#### *Läkemedel som ökar risken för angioödem*

Samtidig användning av ACE-hämmare med sakubitril/valsartan är kontraindicerat på grund av ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.3 och 4.4). Sakubitril/valsartan får inte initieras förrän 36 timmar efter den sista

dosen perindopril. Perindopril får inte initieras förrän 36 timmar efter den sista dosen sakubitril/valsartan (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Samtidig behandling med ACE-hämmare och racekadotril, mTOR-hämmare (t.ex. sirolimus, everolimus, temsirolimus) och gliptiner (t.ex. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kan leda till en ökad risk för angioödem (se avsnitt 4.4).

#### *Läkemedel som inducerar hyperkalemi*

Trots att serumkalium vanligtvis stannar inom normala gränser kan hyperkalemi uppstå hos vissa patienter som behandlas med Coveram. Vissa läkemedel eller terapeutiska klasser kan öka förekomsten av hyperkalemi: aliskiren, kaliumsalt, kaliumsparande diuretika (t.ex. spironolakton, triamteren eller amilorid), ACE-hämmare, angiotensin-II-receptorantagonister, NSAID, hepariner, immunsuppressiva läkemedel såsom ciklosporin eller takrolimus, trimetoprim och kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol), eftersom trimetoprim är känt för att fungera som ett kaliumsparande diuretikum i likhet med amilorid. Kombination av dessa läkemedel ökar risken för hyperkalemi. Kombinationen av Coveram med ovanstående läkemedel rekommenderas därför inte. Om samtidig användning är indicerad ska läkemedlen användas med försiktighet och regelbunden kontroll av serumkalium.

#### *Samtidig användning kontraindicerad (se avsnitt 4.3)*

##### *Aliskiren*

Hos patienter med diabetes eller nedsatt njurfunktion finns en risk för hyperkalemi, försämrad njurfunktion och ökad kardiovaskulär morbiditet och mortalitet.

#### *Extrakorporeala behandlingar*

Extrakorporeala behandlingar som gör att blod kommer i kontakt med negativt laddade ytor, såsom dialys eller hemofiltration med vissa high-flux membran (t.ex. polyakrylnitrimembran) och LDL-afes med dextransulfat på grund av ökad risk för svår anafylaktoid reaktion (se avsnitt 4.3). Om sådan behandling krävs bör hänsyn tas till om man borde använda en annan typ av dialysmembran eller ett blodtryckssänkande läkemedel ur en annan grupp.

#### *Samtidig användning rekommenderas ej (se avsnitt 4.4)*

##### *Aliskiren*

Hos patienter som inte lider av diabetes eller nedsatt njurfunktion finns en risk för hyperkalemi, försämrad njurfunktion och ökad kardiovaskulär morbiditet och mortalitet.

#### *Samtidig behandling med ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare*

I litteraturen har det rapporterats att samtidig behandling med ACE-hämmare och angiotensinreceptorblockerare hos patienter med etablerad aterosklerotisk sjukdom, hjärtsvikt eller diabetes med skador på målorgan är associerad med en högre förekomst av hypotoni, synkope, hyperkalemi och försämrad njurfunktion (inklusive akut njursvikt) jämfört med användning av enbart ett läkemedel som påverkar renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Dubbel blockad (t.ex. genom att kombinera en ACE-hämmare med en angiotensin II-receptorantagonist) bör begränsas till individuellt definierade fall med noggrann övervakning av njurfunktionen, kaliumnivåer och blodtryck.

#### *Estramustin*

Risk för flera biverkningar såsom angioneurotiskt ödem (angioödem).

#### *Kaliumsparande diuretika (t.ex. triamteren, amilorid...), kalium (salter)*

Hyperkalemi (eventuellt med dödlig utgång), särskilt i samband med nedsatt njurfunktion (additiv hyperkalemisk verkan).

Kombination av perindopril med ovan nämnda medel rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Om samtidig användning ändå är indikerad skall de användas med försiktighet och med frekvent kontroll av serumkalium. Användning av spironolakton vid hjärtsvikt, se nedan.

### *Litium*

Reversibla öknings av serumlitiumkoncentration och toxicitet (svår neurotoxicitet) har rapporterats vid samtidig användning med ACE-hämmare. Samtidig användning av perindopril och litium rekommenderas inte. Om kombinationen är nödvändig rekommenderas det att serumlitiumnivåerna övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).

### *Samtidig användning som kräver särskild försiktighet*

#### *Antidiabetika (insulin, orala hypoglykemiska medel)*

Epidemiologiska undersökningar har visat att samtidig administrering av ACE-hämmare och diabetesmedel (insulin, orala hypoglykemiska medel) kan orsaka en ökad blodsockersänkande effekt med risk för hypoglykemi. Detta synes vara mer vanligt under de första veckorna av kombinerad behandling och hos patienter med nedsatt njurfunktion.

#### *Icke-kaliumsparande diuretika*

Patienter som behandlas med diuretika, särskilt de som har volym- och/eller saltbrist, kan uppleva kraftigt blodtrycksfall efter inledning av behandling med en ACE-hämmare. Risken för hypotensiva effekter kan minskas genom att diuretikabehandlingen avbryts eller genom att volymen eller saltintaget ökas innan behandlingen inleds med låga doser av perindopril som gradvis ökas.

*Vid arteriell hypertoni* och när tidigare behandling med diuretika kan ha orsakat salt-/ volymbrist, måste antingen diuretikumet avbrytas innan behandling med ACE-hämmare inleds, i vilket fall ett icke-kaliumsparande diuretikum därefter kan återinföras eller behandling med ACE-hämmaren inledas med en låg dos och ökas gradvis.

*Vid diuretikabehandlad kongestiv hjärtsvikt* bör behandling med ACE-hämmare inledas med en mycket låg dos, eventuellt efter att doseringen av det associerade icke-kaliumsparande diuretikumet minskats.

I samtliga fall måste njurfunktionen (kreatinivärden) övervakas under de första veckorna av behandlingen med ACE-hämmare.

#### *Kaliumsparande diuretika (eplerenon, spironolakton)*

Vid eplerenon- eller spironolaktondoserna mellan 12,5 mg och 50 mg per dag tillsammans med låga doser av ACE-hämmare:

Vid behandling av patienter med klass II–IV hjärtsvikt (NYHA) med en ejektionsfraktion <40 % och som tidigare behandlats med ACE-hämmare och loopdiuretika finns en risk för hyperkalemi (eventuellt med dödlig utgång), särskilt om förskrivningsrekommendationerna för denna kombination inte följs.

Före initiering av kombinationen bör avsaknad av hyperkalemi och njursvikt kontrolleras.

Noggrann övervakning av kalemi och kreatinemi rekommenderas en gång i veckan under den första behandlingsmånaden och därefter en gång per månad.

#### *Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) inklusive acetylsalicylsyra $\geq 3$ g/dag*

När ACE-hämmare används samtidigt med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (t.ex. acetylsalicylsyra vid antiinflammatorisk dosregim, COX-2-hämmare och icke-selektiva NSAID), kan den blodtryckssänkande effekten försvagas. Samtidig användning av ACE-hämmare och NSAID kan leda till en ökad risk för försämrad njurfunktion, inklusive möjlig akut njursvikt, och en ökning av serumkalium, särskilt hos patienter med existerande nedsatt njurfunktion. Kombinationen bör ges med försiktighet, speciellt till äldre. Patienterna ska vara tillräckligt hydrerade och övervägande bör göras att övervaka njurfunktionen efter påbörjad samtidig behandling, och periodvis därefter.

### *Samtidig användning som kräver viss försiktighet*

#### *Sympatomimetika*

Sympatomimetika kan reducera ACE-hämmares antihypertensiva effekt.

#### *Guld*

Nitritoida reaktioner (med symptom som ansiktsrodnad, illamående, kräkningar och hypotoni) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter under behandling med injicerbart guld (natriumurotiomalat) och samtidig ACE-hämmarbehandling inklusive perindopril.

## **Kopplat till amlodipin**

### Samtidig användning rekommenderas inte

Dantrolen (infusion): Hos djur har letalt ventrikelflimmer och kardiovaskulär kollaps observerats i samband med hyperkalemi efter administrering av verapamil och intravenös dantrolen. På grund av risken för hyperkalemi rekommenderas det att undvika samtidig administrering av kalciumkanalblockerare såsom amlodipin till patienter som är känsliga för malign hypertermi och vid behandling av malign hypertermi.

### Samtidig användning som kräver särskild försiktighet

CYP3A4-inducerare: Vid samtidig användning av kända inducerare av CYP3A4 kan plasmakoncentrationen av amlodipin variera. Därför ska blodtrycket övervakas och dosjustering övervägas både under och efter samtidig medicinering, särskilt med starka inducerare av CYP3A4 (t.ex. rifampicin, hypericum perforatum).

CYP3A4-hämmare: Samtidig användning av amlodipin med starka eller måttliga CYP3A4-hämmare (proteashämmare, azolantimykotika, makrolider såsom erytromycin eller klaritromycin, verapamil eller diltiazem) kan ge upphov till signifikanta ökning av exponering av amlodipin. De kliniska effekterna av dessa farmakokinetiska variationer kan vara mer uttalade hos äldre. Klinisk övervakning och dosjustering kan därför vara nödvändigt.

Det finns en ökad risk för hypotoni hos patienter som får klaritromycin tillsammans med amlodipin. Noggrann övervakning rekommenderas hos patienter som får amlodipin tillsammans med klaritromycin.

### Samtidig användning som kräver försiktighet

Den blodtryckssänkande effekten av amlodipin förstärker den blodtryckssänkande effekten av andra antihypertensiva läkemedel.

### *Takrolimus*

Det finns risk för ökade nivåer av takrolimus i blodet vid samtidig administrering med amlodipin. För att undvika takrolimusrelaterad toxicitet vid administrering av amlodipin till patienter som behandlas med takrolimus, måste takrolimusnivån i blodet övervakas och takrolimusdosen justeras vid behov.

### *mTOR-hämmare (Mechanistic Target of Rapamycin)*

mTOR-hämmare som sirolimus, temsirolimus och everolimus är CYP3A-substrat. Amlodipin är en svag CYP3A-hämmare. Vid samtidig användning av mTOR-hämmare kan amlodipin öka exponeringen för mTOR-hämmare.

### *Ciklosporin*

Inga interaktionsstudier har utförts med ciklosporin och amlodipin på friska frivilliga eller andra populationer med undantag för njurtransplanterade patienter, där varierande ökning av dalkoncentrationerna (genomsnitt 0–40 %) av ciklosporin observerades. Övervakning av ciklosporinnivåerna hos njurtransplanterade patienter som behandlas med amlodipin ska övervägas och vid behov ska ciklosporindosen sänkas.

### *Simvastatin*

Samtidig användning av multipla doser med 10 mg amlodipin tillsammans med 80 mg simvastatin resulterade i en 77 %-ig ökning av exponeringen för simvastatin jämfört med simvastatin enbart. Begränsa simvastatindosen till 20 mg dagligen till patienter som får amlodipin.

### Övriga kombinationer

I kliniska interaktionsstudier påverkade inte amlodipin farmakokinetiken hos atorvastatin, digoxin eller warfarin.

Administrering av amlodipin tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice rekommenderas inte eftersom biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter och leda till större blodtryckssänkande effekt.

## Kopplat till Coveram

### Samtidig användning som kräver särskild försiktighet

#### *Baklofen*

Ökad blodtryckssänkande effekt. Övervaka blodtrycket och anpassa den blodtryckssänkande dosen vid behov.

### Samtidig användning som kräver försiktighet

- Blodtryckssänkande medel (såsom betablockerare) och kärlvidgande medel: Samtidig användning av dessa medel kan öka de blodtryckssänkande effekterna av perindopril och amlodipin. Samtidig användning av nitroglycerin och andra nitrater eller kärlvidgande medel kan ytterligare minska blodtrycket och ska därför övervägas noga.
- Kortikosteroider, tetrakosaktid: minskad blodtryckssänkande effekt (ansamling av salt och vatten orsakad av kortikosteroider).
- Alfablockerare (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin): ökad blodtryckssänkande effekt och ökad risk för ortostatisk hypotoni.
- Amifostin: kan öka den blodtryckssänkande effekten av amlodipin.
- Tricykliska antidepressiva medel/antipsykotika/anestetika: ökad blodtryckssänkande effekt och ökad risk för ortostatisk hypotoni.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

På grund av effekterna av de enskilda komponenterna i denna kombinationsprodukt på graviditet och amning:

Coveram rekommenderas inte under graviditetens första trimester. Coveram är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester.

Coveram rekommenderas inte under amning. Ett beslut måste därför fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Coveram efter att man tagit hänsyn till fördelen med behandling för kvinnan.

### Graviditet

#### **Kopplat till perindopril**

ACE-hämmare bör inte användas under graviditetens första trimester (se avsnitt 4.4). ACE-hämmare är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester (se avsnitt 4.3 och 4.4).
--

Epidemiologiska data rörande risk för fosterskada efter användning av ACE-hämmare under graviditetens första trimester är inte entydiga, en något ökad risk kan inte uteslutas. Om inte fortsatt behandling med ACE-hämmare anses nödvändig, bör patienter som planerar graviditet, erhålla alternativ antihypertensiv behandling där säkerhetsprofilen är väl dokumenterad för användning under graviditet. Vid konstaterad graviditet bör behandling med ACE-hämmare avbrytas direkt och, om lämpligt, bör en alternativ behandling påbörjas.

Det är känt att behandling med ACE-hämmare under andra och tredje trimestern kan inducera human fostertoxicitet (nedsatt njurfunktion, oligohydramnios, hämning av skullförbening) och neonatal toxicitet (njursvikt, hypotoni, hyperkalemi) (se avsnitt 5.3).

Om exponering för ACE-hämmare förekommit under graviditetens andra trimester rekommenderas ultraljudskontroll av njurfunktion och skalle.

Spädbarn vars mödrar har använt ACE-hämmare bör observeras noggrant med avseende på hypotoni (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### **Kopplat till amlodipin**

Säkerheten vid användning av amlodipin under graviditet hos människa har inte fastställts.

Reproduktionstoxicitet har observerats vid höga doser i djurstudier (se avsnitt 5.3). Användning under graviditet rekommenderas endast då det inte finns säkrare alternativ och när sjukdomen i sig innebär en större risk för modern och fostret.

### Amning

#### **Kopplat till perindopril**

Eftersom ingen information angående användning av perindopril under amning finns, rekommenderas inte perindopril utan i stället är alternativa behandlingar med bättre dokumenterad säkerhetsprofil att föredra under amning, speciellt vid amning av nyfödda eller prematura barn.

#### **Kopplat till amlodipin**

Amlodipin utsöndras i bröstmjolk hos människa. Man beräknar att den andel av moderns dos som överförs till spädbarnet ligger inom kvartilavståndet 3–7 %, med ett maximalt värde på 15 %. Det är inte känt vilken effekt amlodipin har på spädbarn. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med amlodipin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling med amlodipin för kvinnan.

### Fertilitet

#### **Kopplat till perindopril**

Det fanns ingen effekt på reproduktionsförmåga eller fertilitet.

#### **Kopplat till amlodipin**

Reversibla biokemiska förändringar i spermiers huvud har rapporterats hos vissa patienter som behandlats med kalciumantagonister. Kliniska data om amlodipins eventuella effekt på fertiliteten är otillräckliga. I en studie på råttor sågs negativa effekter på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts avseende effekter av Coveram på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Amlodipin kan ha liten eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Om patienterna får yrsel, huvudvärk, utmattning, trötthet eller illamående kan reaktionsförmågan vara nedsatt. Försiktighet rekommenderas, särskilt i början av behandlingen.

## **4.8 Biverkningar**

### a. Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterats med perindopril och amlodipin som tagits separat är: ödem, somnolens, yrsel, huvudvärk (särskilt i början av behandlingen), dysgeusi, parestesi, synrubbingar (inklusive diplopi), tinnitus, vertigo, hjärtklappning, vallningar, hypotoni (och effekter relaterade till hypotoni), dyspné, hosta, buksmärta, illamående, kräkningar, dyspepsi, förändrade tarmvanor, diarré, förstoppning, klåda, utslag, exantem, svullna leder (svullna fotleder), muskelpasmer, utmattning och asteni.

### b. Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har observerats under kliniska prövningar och/eller vid användning efter marknadsintroduktion med perindopril eller amlodipin som tagits separat. Biverkningarna presenteras enligt MedDRA-systemets organklassificering och följande frekvenser: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).



MedDRA-systemets organklassificering	Biverkningar	Frekvens	
		Amlodipin	Perindopril
<b>Infektioner och infestationer</b>	Rinit	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	Eosinofili	-	Mindre vanliga*
	Leukopeni/neutropeni (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Agranulocytos eller pancytopeni (se avsnitt 4.4)	-	Mycket sällsynta
	Trombocytopeni (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Hemolytisk anemi hos patienter med en medfödd brist på G-6PDH (se avsnitt 4.4)	-	Mycket sällsynta
<b>Immunsystemet</b>	Överkänslighet	Mycket sällsynta	Mindre vanliga
<b>Endokrina systemet</b>	Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)	-	Sällsynta
<b>Metabolism och nutrition</b>	Hypoglykemi (se avsnitt 4.4 och 4.5)	-	Mindre vanliga*
	Hyperkalemi som är reversibel vid avbrott (se avsnitt 4.4)	-	Mindre vanliga*
	Hyponatremi	-	Mindre vanliga*
	Hyperglykemi	Mycket sällsynta	-
<b>Psykiska störningar</b>	Sömlöshet	Mindre vanliga	-
	Humörsvängningar (inklusive ångest)	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Depression	Mindre vanliga	Mindre vanliga*
	Sömnstörningar	-	Mindre vanliga
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Somnolens (särskilt i början av behandlingen)	Vanliga	Mindre vanliga*
	Yrsel (särskilt i början av behandlingen)	Vanliga	Vanliga
	Huvudvärk (särskilt i början av behandlingen)	Vanliga	Vanliga
	Dysgeusi	Mindre vanliga	Vanliga
	Tremor	Mindre vanliga	-
	Hypestesi	Mindre vanliga	-
	Parestesier	Mindre vanliga	Vanliga
	Svimning	Mindre vanliga	Mindre vanliga*
	Förvirringstillstånd	Sällsynta	Mycket sällsynta
	Hypertoni	Mycket sällsynta	-
	Perifer neuropati	Mycket sällsynta	-
	Stroke, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	-	Mycket sällsynta
	Extrapyramidal störning (extrapyramidalt syndrom)	Ingen känd frekvens	-
	<b>Ögon</b>	Synnedstättning	Vanliga
Diplopi		Vanliga	-
<b>Öron och balansorgan</b>	Tinnitus	Mindre vanliga	Vanliga
	Vertigo	-	Vanliga
<b>Hjärtat</b>	Hjärtklappning	Vanliga	Mindre vanliga*
	Takykardi	-	Mindre vanliga*
	Angina pectoris (se avsnitt 4.4)	-	Mycket sällsynta
	Myokardinfarkt, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Arytmi (inklusive bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer)	Mindre vanliga	Mycket sällsynta

MedDRA-systemets organklassificering	Biverkningar	Frekvens	
		Amlodipin	Perindopril
<b>Blodkärl</b>	Rodnad	Vanliga	Sällsynta*
	Hypotoni (och effekter relaterade till hypotoni)	Mindre vanliga	Vanliga
	Vaskulit	Mycket sällsynta	Mindre vanliga*
	Raynauds fenomen	-	Ingen känd frekvens
<b>Andningsvägar, bröstorg och medias tinum</b>	Dyspné	Vanliga	Vanliga
	Hosta	Mindre vanliga	Vanliga
	Bronkialspasm	-	Mindre vanliga
	Eosinofil pneumoni	-	Mycket sällsynta
<b>Magtarmkanalen</b>	Gingival hyperplasi	Mycket sällsynta	-
	Buksmärtor	Vanliga	Vanliga
	Illamående	Vanliga	Vanliga
	Kräkning	Mindre vanliga	Vanliga
	Dyspepsi	Vanliga	Vanliga
	Förändrade tarmvanor	Vanliga	-
	Muntorrhet	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Diarré	Vanliga	Vanliga
	Förstoppning	Vanliga	Vanliga
	Pankreatit	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Gastrit	Mycket sällsynta	-
	<b>Lever och gallvägar</b>	Hepatit, gulsot	Mycket sällsynta
Hepatit, antingen cytolytisk eller kolestatisk (se avsnitt 4.4)		-	Mycket sällsynta
Förhöjda leverenzym (oftast i samband med kolestas)		Mycket sällsynta	-
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Quinckes ödem	Mycket sällsynta	-
	Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, slemhinnor, tunga, glottis och/eller larynx (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	Mindre vanliga
	Erytema multiforme	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Alopeci	Mindre vanliga	-
	Purpura	Mindre vanliga	-
	Hudmissfärgningar	Mindre vanliga	-
	Hyperhidros	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Klåda	Mindre vanliga	Vanliga
	Utslag, exantem	Mindre vanliga	Vanliga
	Urtikaria (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Ljusöverkänslighetsreaktioner	Mycket sällsynta	Mindre vanliga*
	Pemfigoid	-	Mindre vanliga*
	Förvärring av psoriasis	-	Sällsynta
	Stevens-Johnsons syndrom	Mycket sällsynta	-
	Exfoliativ dermatit	Mycket sällsynta	-
	Toxisk epidermal nekrolys	Ingen känd frekvens	-
	<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Svullna leder (svullna fotleder)	Vanliga
Artralgi		Mindre vanliga	Mindre vanliga*
Myalgi		Mindre vanliga	Mindre vanliga*
Muskelpasmer		Vanliga	Vanliga
Ryggsmärta		Mindre vanliga	-
<b>Njurar och urinvägar</b>	Miktionsstörningar, nokturi, pollakisuri	Mindre vanliga	-
	Njurinsufficiens	-	Mindre vanliga

MedDRA-systemets organklassificering	Biverkningar	Frekvens	
		Amlodipin	Perindopril
	Akut njursvikt	-	Sällsynta
	Anuri/oliguri	-	Sällsynta*
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Erektionsstörning	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Gynekomasti	Mindre vanliga	-
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ödem	Mycket vanliga	-
	Perifert ödem	-	Mindre vanliga*
	Utmattning	Vanliga	-
	Bröstsmärta	Mindre vanliga	Mindre vanliga*
	Asteni	Vanliga	Vanliga
	Smärta	Mindre vanliga	-
	Sjukdomskänsla	Mindre vanliga	Mindre vanliga*
	Feber	-	Mindre vanliga*
Undersökningar	Viktökning, viktninskning	Mindre vanliga	-
	Ökningar av blodurea	-	Mindre vanliga*
	Ökningar blodkreatinin	-	Mindre vanliga*
	Förhöjning av blodbilirubin	-	Sällsynta
	Förhöjning av leverenzymmer	-	Sällsynta
	Nedgång av hemoglobin och hematokrit	-	Mycket sällsynta
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Fall	-	Mindre vanliga*

\* Frekvensen är beräknad från spontanrapportering av biverkningar i kliniska prövningar

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Det finns ingen information om överdosering med Coveram hos människor.

För amlodipin är erfarenhet av avsiktlig överdosering hos människor begränsad.

Symtom: Tillgängliga data tyder på att kraftig överdosering kan ge uttalad perifer vasodilatation och eventuellt reflexutlöst takykardi. Utpräglad och troligtvis förlängd systemisk hypotoni som övergår till chock, även med dödlig utgång, har rapporterats.

I sällsynta fall har icke-kardiogent lungödem rapporterats som en konsekvens av överdosering av amlodipin, detta kan manifesteras med fördröjd uppkomst (24-48 timmar efter intag) och kräva ventilationsstöd. Tidiga återupplivningsåtgärder (inklusive övervätskning) för att bibehålla perfusion och hjärtminutvolym kan vara utlösande faktorer.

Behandling: Kliniskt signifikant hypotoni på grund av överdosering av amlodipin kräver aktivt kardiovaskulärt stöd med frekvent övervakning av hjärt- och andningsfunktion, extremiteterna i högläge och övervakning av cirkulerande blodvolym och urinproduktion.

En vasokonstriktor kan bidra till att återställa käriltonus och blodtryck, förutsatt att användningen inte är kontraindicerad. Intravenöst kalciumglukonat kan bidra till att motverka effekterna av kalciumkanalblockad.

Ventrikelsköljning kan vara till hjälp i en del fall. Hos friska frivilliga försökspersoner har administrering av aktivt kol i upp till 2 timmar efter administrering av amlodipin 10 mg visats minska absorptionshastigheten för amlodipin.

Eftersom amlodipin i stor utsträckning är proteinbundet gör dialys sannolikt ingen nytta.

För perindopril är begränsade data tillgängliga från överdosering hos människor. Symtom förknippade med överdosering av ACE-hämmare kan inkludera hypotoni, cirkulatorisk chock, elektrolytstörningar, njursvikt, hyperventilering, takykardi, hjärtklappning, bradykardi, yrsel, oro och hosta.

Den rekommenderade behandlingen vid överdosering är intravenös infusion av natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). Om hypotoni inträffar skall patienten placeras i chockläge. Om tillgängligt, kan behandling med angiotensin II-infusion och/eller intravenösa katekolaminer också övervägas. Perindopril kan avlägsnas från cirkulationen genom hemodialys (se avsnitt 4.4). Pacemakerbehandling är indicerad för behandlingsresistent bradykardi. Vitala tecken, serumelektrolyter och kreatininkoncentrationer skall övervakas kontinuerligt.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare och kalciumantagonister, ATC-kod: C09BB04.

#### Perindopril

##### Verkningsmekanism

Perindopril är en hämmare av det enzym som konverterar angiotensin I till angiotensin II (Angiotensin Converting Enzyme, ACE). Konverterande enzym, eller kinas, är ett exopeptidas som tillåter konvertering av angiotensin I till vasokonstriktorn angiotensin II såväl som nedbrytning av vasodilatorn bradykinin till en inaktiv heptapeptid. Inhibering av ACE resulterar i en reduktion av angiotensin II i plasma, vilket leder till ökad plasmareninaktivitet (genom inhibering av den negativa återkopplingen från reninfrisättningen) och reducerad utsöndring av aldosteron. Eftersom ACE inaktiverar bradykinin resulterar inhibition av ACE också i en ökad aktivitet av cirkulerande och lokala kallikrein-kininsystem (och således också aktivering av prostaglandinsystemet). Det är möjligt att denna mekanism bidrar till den blodtryckssänkande effekten av ACE-hämmare och är delvis ansvarig för vissa av dess biverkningar (t.ex. hosta).

Perindopril verkar genom sin aktiva metabolit, perindoprilat. De andra metaboliterna visar ingen hämning av ACE-aktivitet *in vitro*.

##### Klinisk effekt och säkerhet

###### *Hypertoni*

Perindopril är aktiv i alla grader av hypertoni: mild, måttlig, allvarlig; en reduktion av systoliskt och diastoliskt blodtryck i såväl ryggläge som stående läge har observerats.

Perindopril reducerar perifert vaskulärt motstånd vilket leder till blodtryckssänkning. En följd därav är ökat perifert blodflöde utan någon effekt på hjärtfrekvensen.

Renalt blodflöde ökar i allmänhet medan den glomerulära filtreringshastigheten (GFR) normalt är oförändrad.

Den antihypertensiva aktiviteten är maximal mellan 4 och 6 timmar efter en engångsdos och varar åtminstone 24 timmar: daleffekten är ungefär 87–100 % av toppeffekten.

Minskningen i blodtryck sker snabbt. I svarande patienter uppnås normalisering inom en månad och består utan förekomst av takyfylaxi.

Avbrytande av behandling leder inte till någon reboundeffekt.

Perindopril reducerar vänsterkammerhypertrofi.

Det har bekräftats att perindopril visar kärlvidgande egenskaper hos människa. Större artärers elasticitet förbättras och media/lumen-kvoten minskar i små artärer.

### *Stabil kranskärlssjukdom*

EUROPA-studien var en internationell randomiserad dubbelblind placebokontrollerad multicenterstudie som pågick i 4 år.

Tolvtusentvåhundraarton (12 218) patienter över 18 år randomiserades till 8 mg perindopril tert-butylamin (motsvarande 10 mg perindoprilarginin) (n=6 110) eller placebo (n=6 108).

De deltagande patienterna hade fastställd kranskärlssjukdom men utan kliniska tecken på hjärtsvikt.

Sammantaget hade 90 % av patienterna genomgått en hjärtinfarkt och/eller revaskulariserande behandling.

De flesta patienterna fick studiemedicineringen som tillägg till konventionell behandling med trombocythämmare, lipidsänkare och betablockerare.

Det primära effektmåttet var kombinationen av kardiovaskulär mortalitet, icke dödlig hjärtinfarkt och/eller hjärtstillestånd med framgångsrik återupplivning. Behandling med 8 mg perindopril tert-butylamin

(motsvarande 10 mg perindoprilarginin) en gång dagligen resulterade i en signifikant absolut riskreduktion av det primära effektmåttet med 1,9 % (relativ riskreduktion på 20 %, 95% KI [9,4; 28,6] – p < 0,001).

Hos patienter med tidigare hjärtinfarkt och/eller revaskularisering observerades en absolut riskreduktion på 2,2 % motsvarande en relativ riskreduktion på 22,4 % (95% KI [12,0; 31,6] – p < 0,001) för det primära effektmåttet, vid jämförelse med placebo.

### Data från kliniska prövningar gällande dubbel blockad av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS)

Två stora randomiserade, kontrollerade prövningar (ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) och VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) har undersökt den kombinerade användningen av en ACE-hämmare och en angiotensin II-receptorblockerare.

ONTARGET var en studie som genomfördes på patienter med en anamnes av kardiovaskulär eller cerebrovaskulär sjukdom, eller typ 2-diabetes mellitus åtföljt av evidens för slutorganskada. VA NEPHRON-D var en studie på patienter med typ 2-diabetes mellitus och diabetesnefropati.

Dessa studier har inte visat någon signifikant nytta på renala och/eller kardiovaskulära resultat och mortalitet, medan en ökad risk för hyperkalemi, akut njurskada och/eller hypotoni observerades jämfört med monoterapi.

Då deras farmakodynamiska egenskaper liknar varandra är dessa resultat även relevanta för andra ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare.

ACE-hämmare och angiotensin II-receptorblockerare bör därför inte användas samtidigt hos patienter med diabetesnefropati.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) var en studie med syfte att testa nyttan av att lägga till aliskiren till en standardbehandling med en ACE-hämmare eller en angiotensin II-receptorblockerare hos patienter med typ 2-diabetes mellitus och kronisk njursjukdom, kardiovaskulär sjukdom eller både och. Studien avslutades i förtid eftersom det fanns en ökad risk för oönskat utfall. Både kardiovaskulär död och stroke var numerärt vanligare i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen och oönskade händelser och allvarliga oönskade händelser av intresse (hyperkalemi, hypotoni och njurdysfunktion) rapporterades med högre frekvens i aliskiren-gruppen än i placebo-gruppen.

### **Amlodipin**

#### Verkningsmekanism

Amlodipin är en kalciumjonhämmare i dihydropyridingruppen (långsam kanalblockerare eller kalciumjonantagonist) och hämmar det transmembrana flödet av kalciumjoner till glatt muskulatur i hjärta och kärl.

Mekanismen bakom amlodipins antihypertensiva effekt är en direkt relaxerande effekt på kärlets glatta muskulatur. Den exakta mekanismen med vilken amlodipin lindrar angina är inte helt klargjord men amlodipin minskar den totala ischemiska belastningen genom följande två mekanismer:

- Amlodipin vidgar perifera arterioler och minskar därmed det totala perifera motståndet (afterload) mot vilket hjärtat arbetar. Eftersom hjärtfrekvensen inte påverkas medför denna minskade belastning på hjärtat att myokardiets energiförbrukning och syrebehov minskar.

- Amlodipin verkar troligen också genom att dilatera de stora koronarkärlen och hjärtats arterioler, såväl i normala som ischemiska områden. Denna dilatation ökar syretillförseln till myokardiet hos patienter med koronarkärlsspasm (Prinzmetals angina eller variantangina).

### Klinisk effekt och säkerhet

Hos patienter med hypertoni ger en daglig dos kliniskt signifikant lägre blodtryck under hela dygnet i såväl liggande som stående läge. På grund av sin långsamt insättande verkan orsakar amlodipin inte akut hypotoni. Hos patienter med angina ökar administrering av amlodipin en gång dagligen total arbetsförmåga, fördröjer anginaattacker och ger längre tid till 1 mm ST-sänkning. Detta minskar både frekvensen av anginaattacker och nitroglycerinkonsumtionen.

Amlodipin har inte satts i samband med några negativa metabola effekter eller förändring av plasmalipider och är lämplig för patienter med astma, diabetes och gikt.

### *Patienter med kranskärlssjukdom (CAD)*

Amlodipins effektivitet för att förhindra kliniska händelser hos patienter med kranskärlssjukdom (CAD) har undersökts i en oberoende, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie med 1 997 patienter, ”Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis” (CAMELOT). Av dessa patienter behandlades 663 med amlodipin 5–10 mg, 673 patienter behandlades med enalapril 10–20 mg och 655 patienter behandlades med placebo, förutom standardbehandling med statiner, betablockerare, diuretika och acetylsalicylsyra, under 2 år. De viktigaste resultaten redovisas i tabell 1. Resultaten visar att amlodipinbehandling gav färre sjukhusinläggningar på grund av angina och färre revaskuleringsgrepp hos patienter med CAD.

<b>Tabell 1. Incidensen för signifikanta kliniska resultat i CAMELOT</b>					
Resultat	Frekvens kardiovaskulära händelser, antal (%)			Amlodipin vs. placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Risikkvot (95% KI)	P-värde
<u>Primärt effektmått</u>					
Kardiovaskulära biverkningar	<u>110 (16,6)</u>	<u>151 (23,1)</u>	<u>136 (20,2)</u>	<u>0,69 (0,54–0,88)</u>	<u>0,003</u>
<u>Enskilda komponenter</u>					
Koronar revaskularisering	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54–0,98)	0,03
Sjukhusinläggning p.g.a. angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41–0,82)	0,002
Icke-fatal hjärtinfarkt	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37–1,46)	0,37
Stroke eller TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19–1,32)	0,15
Kardiovaskulär död	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48–12,7)	0,27
Sjukhusinläggning p.g.a. kongestiv hjärtsvikt	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14–2,47)	0,46
Återupplivning efter hjärtstopp	0	4 (0,6)	1 (0,1)	ej tillämpligt	0,04
Nydebyterad perifer kärlsjukdom	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50–13,4)	0,24

Förkortningar: KI, konfidensintervall; TIA, transitorisk ischemisk attack.

### *Hjärtsvikt*

Hemodynamiska studier samt kontrollerade kliniska studier avseende arbetsförmåga på patienter med hjärtsvikt NYHA-klass II–IV visade att amlodipin inte ledde till klinisk försämring uppmätt som arbetsförmåga, vänsterkammarejektionsfraktion och klinisk symtombild.

En placebokontrollerad studie (PRAISE) utformad för att utvärdera patienter med hjärtsvikt NYHA-klass III–IV och som behandlades med digoxin, diuretika och ACE-hämmare visade att amlodipin inte ledde till ökad mortalitetsrisk eller kombinerad mortalitets-morbiditetsrisk vid hjärtsvikt.

Den totala kardiovaskulära mortaliteten påverkades inte av amlodipin i en uppföljande placebokontrollerad långtidsstudie (PRAISE-2) av amlodipin på patienter med hjärtsvikt NYHA-klass III–IV utan kliniska

symtom och objektiva fynd som tydde på underliggande ischemisk sjukdom, på stabila doser av ACE-hämmare, digitalis och diuretika. I denna population observerades ett samband mellan amlodipin och ökat antal rapporter om lungödem.

#### *Behandling för prevention av hjärtattack (ALLHAT-prövningen)*

I en randomiserad, dubbelblind morbiditets-mortalitetsstudie kallad "Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial" (ALLHAT) jämfördes nyare läkemedelsbehandlingar: amlodipin 2,5–10 mg/dag (kalciumantagonist) eller lisinopril 10–40 mg/dag (ACE-hämmare) som första linjens behandlingar jämfördes med tiaziddiuretikumet klortalidon 12,5–25 mg/dag vid lindrig till måttlig hypertoni. Totalt 33 357 hypertensiva patienter i åldern 55 år eller äldre randomiserades och följdes under i genomsnitt 4,9 år. Patienterna uppvisade minst ytterligare en riskfaktor för kranskärslsjukdom, såsom tidigare hjärtinfarkt eller stroke (> 6 månader före studiestarten) eller annan dokumenterad aterosklerotisk kardiovaskulär sjukdom (totalt 51,5 %), typ 2-diabetes (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), vänsterkammahypertrofi fastställd med EKG eller ekokardiografi (20,9 %), pågående cigarettrökning (21,9 %).

Primärt effektmått var en kombination av fatal kranskärslsjukdom och icke-fatal hjärtinfarkt. Man såg ingen signifikant skillnad i primärt effektmått mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling: relativ risk (RR) var 0,98 (95 % KI [0,90; 1,07] p = 0,65). Bland de sekundära effektmåtten var incidensen av hjärtsvikt (en komponent i det kombinerade kardiovaskulära effektmåttet) signifikant högre i amlodipingruppen än i klortalidongruppen (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38; 95 % KI [1,25; 1,52]; p < 0,001). Däremot sågs ingen signifikant skillnad i total mortalitet mellan amlodipinbaserad behandling och klortalidonbaserad behandling, RR 0,96; 95 % KI [0,89; 1,02]; p = 0,20.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Hastigheten och omfattningen av absorptionen av perindopril och amlodipin från Coveram skiljer sig inte signifikant från hastigheten och omfattningen av absorptionen av perindopril och amlodipin från enskilda tablettformuleringar.

### Perindopril

#### Absorption

Absorptionen av perindopril efter oral administrering är snabb och maxkoncentrationen uppnås inom 1 timme. Perindopriils plasmahalveringstid är 1 timme.

Perindopril är en prodrug. Tjugosju procent av den administrerade dosen perindopril når blodbanan som den aktiva metaboliten perindoprilat. Perindopril omvandlas till aktivt perindoprilat samt ytterligare fem metaboliter, alla inaktiva. Perindoprilats maximala plasmakoncentration uppnås inom 3 till 4 timmar.

Eftersom intagande av föda minskar omvandlingen till perindoprilat och därmed biotillgängligheten skall perindoprilarginin administreras oralt en gång dagligen på morgonen före frukost.

Ett linjärt samband mellan dosen och plasmakoncentrationen av perindopril har påvisats.

#### Distribution

Distributionsvolymen för obundet perindoprilat är ungefär 0,2 l/kg. Proteinbindningen av perindoprilat i plasma är 20 % (huvudsakligen till angiotensinkonverterande enzym), men bindningen är koncentrationsberoende.

#### Eliminering

Perindoprilat elimineras i urinen och den terminala halveringstiden för den obundna fraktionen är ungefär 17 timmar, vilket resulterar i steady state inom 4 dagar.

### Äldre, hjärtsvikt, nedsatt njurfunktion

Eliminationen av perindoprilat är nedsatt hos äldre och också hos patienter med hjärt- eller njursvikt (se avsnitt 4.2). Vanlig medicinsk uppföljning bör därför inkludera frekvent övervakning av kreatinin- och kaliumnivåer.

### Nedsatt leverfunktion

Dialysclearance av perindoprilat är 70 ml/min.

Perindopriils kinetik är modifierad i patienter med cirros: leverclearance av modermolekylen är reducerad till hälften. Mängden av perindoprilat som bildas är dock inte reducerad och därför erfordras ingen dosanpassning (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### Amlodipin

#### Absorption, distribution och plasmaproteinbindning

Amlodipin absorberas väl efter oral administrering av terapeutiska doser med maximal koncentration i blodet 6–12 timmar efter dosen. Absolut biotillgänglighet har beräknats till 64–80 %. Distributionsvolymen uppgår till cirka 21 l/kg. *In vitro*-studier har visat att ungefär 97,5 % av cirkulerande amlodipin är bundet till plasmaproteiner.

Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av födointag.

#### Metabolism/eliminering

Terminal halveringstid för eliminering i plasma är cirka 35–50 timmar och är konstant vid administrering en gång per dag. Amlodipin metaboliseras i hög utsträckning i levern till inaktiva metaboliter. Cirka 10 % av modersubstansen och 60 % av metaboliterna utsöndras via urinen.

### Äldre

Tid till maximal plasmakoncentration av amlodipin är jämförbar för äldre och yngre patienter. Clearance för amlodipin tenderar att vara lägre vilket leder till ökad AUC och halveringstid för eliminering hos äldre patienter. Ökningarna av AUC och halveringstid för eliminering hos patienter med kongestiv hjärtsvikt var förväntade för den undersökta åldersgruppen.

### Nedsatt leverfunktion

Väldigt begränsade kliniska data finns tillgängliga för administrering av amlodipin hos patienter med nedsatt leverfunktion. Patienter med leversvikt har en minskad clearance av amlodipin, vilket resulterar i längre halveringstid och högre AUC-värden på ungefär 40–60 %.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Perindopril

I de kroniska orala toxicitetsstudierna (råtta och apa) är målorganet njuren, med reversibel skada.

Ingen mutagenicitet har observerats i *in vitro*- eller *in vivo*-studier.

Reproduktionstoxikologiska studier (råtta, mus, kanin och apa) visade inga tecken på embryotoxicitet eller teratogenicitet. ACE-hämmare har emellertid, som klass, visats inducera ogynnsamma effekter på sen fosterutveckling, resulterande i fosterdöd och medfödda effekter hos gnagare och kanin: njurlesioner och en ökning av peri- och postnatal mortalitet har observerats. Fertiliteten försämrades varken hos han- eller honråttor.

Ingen karcinogenicitet har observerats i långtidsstudier på råtta och mus.



## Amlodipin

### Reproduktionstoxikologi

Reproduktionsstudier på råtta och mus har visat försenad förlossning, förlängt värkarbete och lägre överlevnad hos avkomman i doser som är runt 50 gånger större än maximal rekommenderad dos för människa räknat i mg/kg.

### Nedsatt fertilitet

Man fann ingen effekt på fertiliteten hos råtta som behandlades med amlodipin (hanråttor under 64 dagar och honråttor under 14 dagar före parning) i doser upp till 10 mg/kg/dag (8 gånger\* den maximala rekommenderade dosen till människa på 10 mg beräknat som mg/m<sup>2</sup>). I en annan studie på råttor, där hanråttor behandlades med amlodipinbesilat i 30 dagar med en dos jämförbart med en human dos baserad på mg/kg, fann man minskade nivåer av follikelstimulerande hormon och testosteron i plasma, samt en minskning i spermadensiteten och i antalet mogna spermatiser och Sertoliceller.

### Karcinogenes, mutagenes

Inga tecken på karcinogenicitet kunde konstateras hos råtta och mus som fick amlodipin i fodret under två år i en koncentration som beräknades ge dagliga doser på 0,5, 1,25 och 2,5 mg/kg/dag. Den högsta dosen (för mus densamma som och för råtta två\* gånger den maximala rekommenderade kliniska dosen på 10 mg beräknat som mg/m<sup>2</sup>) låg nära maximal tolererad dos för mus men inte för råtta.

Mutagenicitetsstudier visade inga läkemedelsrelaterade effekter på gen- eller kromosomnivå.

\* Beräknat på en patientvikt på 50 kg

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktosmonohydrat

Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri (E551)

Magnesiumstearat (E470B)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt. Förvaras i originalförpackningen.  
Inga särskilda temperaturanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 eller 50 tabletter i en polypropenbehållare med en flödesreducerare av lågdensitetspolyeten och ett lock av lågdensitetspolyeten innehållande torkmedelsgel.

Kartong med 1 behållare innehållande 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30 eller 50 tabletter.

Kartong med 2 behållare innehållande 28, 30 eller 50 tabletter.

Kartong med 3 behållare innehållande 28 tabletter.

Kartong med 3 behållare innehållande 30 tabletter.

Kartong med 4 behållare innehållande 30 tabletter.

Kartong med 10 behållare innehållande 50 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex – Frankrike

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5 mg/5 mg :	23480
5 mg/10 mg :	23481
10 mg/5 mg :	23482
10 mg/10 mg :	23483

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 30.06.2008  
Datum för den senaste förnyelsen: 26/09/2012

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

18.10.2022