

**VALMISTEYHTEENVETO
COVERAM
15.8.2018**

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, neliömuotoinen 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.

Erityispotilasryhmät

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 ≥ 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 valmisteinä 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 m²) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1)
- Sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen samanaikainen käyttö (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 erotusdiagnosiin (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). Muiden NEP:n estäjien (esim. rasekadotriilin) ja ACE:n estäjien samanaikainen käyttö voi myös lisätä angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.5). Hyödyt on näin ollen arvioitava tarkoin riskeihin nähden ennen kuin perindopriilihoitoa saaville potilaille aloitetaan hoito NEP:n estäjillä (esim. rasekadotriililla).

mTOR-kinaasin estäjien (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi) samanaikainen käyttö: mTOR-kinaasin estäjiä (esim. sirolimuusia, everolimuusia, temsirolimuusia) käyttävillä potilailla saattaa olla tavanomaista suurempi angioedeeman (esim. hengitysteiden tai kielen turpoaminen, johon saattaa liittyä hengityksen heikkenemistä) riski (ks. kohta 4.5).

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. pistiäisen 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 anemiaa on raportoitu esiintyvän potilaissa, jotka ovat saaneet ACE:n estäjähoitoa. Neutropeniaa esiintyy harvoin potilaissa, joilla on normaali munuaisten toiminta eikä muita komplisoivia tekijöitä. Perindopriilia tulisi käyttää erittäin varoen potilaille, 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 voimakkaan 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 estäjillä 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 estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, 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 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 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 volyymivajausta esimerkiksi diureettihoidon, suolarajoitusdieetin, dialyysin, ripulin tai oksentelun takia tai joilla on vaikea reniiniriippuvainen 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 aivoverenkiertosairus, 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 lisääntyttä.

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 munuainen 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 mekanisme ei tunneta. Jos ACE:n estäjää 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 epäillä johtuvan tästä mekanismista, voidaan tila korjata nestelisäyksellä.

Hyperkalemia:

Joillekin potilaille on tullut seerumin kaliumpitoisuuden nousua ACE:n estäjähoidon aikana, mukaan lukien perindopriilihoito. Hyperkalemian kehittymisen riskitekijöitä esiintyy potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, heikentyvä munuaisten toiminta, korkea ikä (> 70 vuotta), diabetes mellitus, samanaikaisia tapahtumia, kuten erityisesti kuivuma, akuutti sydämen dekompensointi, metabolinen asidoosi, samanaikainen kaliumia säästävien diureettien (spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö, tai potilailla, jotka käyttävät seerumin kaliumpitoisuuden kohoamiseen liittyviä lääkkeitä (esim. hepariini, kotrimoksatsoli, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksatsoli). 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. Mikäli perindopriilin ja edellä mainittujen valmisteiden samanaikainen käyttö katsotaan välttämättömäksi, tulee seerumin kaliumpitoisuutta seurata säännöllisesti (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 saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos, ei tule 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 hättävien vaikutusten, 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).

Hyperkalemiaa aiheuttavat lääkkeet

Eräät lääkeaineet tai terapeutiset luokat voivat lisätä hyperkalemian ilmaantumista: aliskireeni, kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, tulehduskipulääkkeet, hepariinit, immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriimi ja sulfametoksatsolia (kotrimoksatsolia) sisältävät yhdistelmävalmisteet. Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää hyperkalemian vaaraa.

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 hemofiltratio 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 verenpaineläkettä.

Sakubitriilin ja valsartaanin yhdistelmä:

Perindopriilin samanaikainen käyttö sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska neprilysiinin ja ACE:n samanaikainen estyminen voi lisätä angioedeeman riskiä. Hoidon sakubitriilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua viimeisestä perindopriiliannoksesta. Perindopriiliin hoidon saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.3 ja 4.4).

Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4):

Aliskireeni:

Muilla kuin potilailla, joilla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoiminta, on hyperkalemian, munuaistoiminnan heikkenemisen sekä kardiiovaskulaarisen 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.

Kotrimoksatsoli (trimetopriimi/sulfametoksatsoli):

Potilailla, jotka ottavat samanaikaisesti kotrimoksatsolia (trimetopriimiä/sulfametoksatsolia), voi olla suurentunut hyperkalemian riski (ks. kohta 4.4).

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).

Erityistä 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 estäjähoidon aloituksen jälkeen, erityisesti jos potilaalla on neste- ja/tai suolavajaus. Matalan verenpaineen todennäköisyyttä voidaan vähentää keskeyttämällä diureettilääkitys ja lisäämällä nesteen tai suolan saantia ennen perindopriilihoito aloittamista pienillä ja hitaasti suurenevilla annoksilla.

Arteriaalisessa hypertensiossa, jossa aiempi diureettihoito on saattanut aiheuttaa neste- ja/tai suolavajaus, 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 estäjähoidon 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 yhdistelmähoidon 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.

Rasekadotriili:

ACE:n estäjien (esim. perindopriilin) tiedetään aiheuttavan angioedeemaa. Riski saattaa olla suurempi, jos samanaikaisesti käytetään rasekadotriilia (akuutin ripulin hoitoon käytettävä lääke).

mTOR-kinaasin estäjät (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi):

mTOR-kinaasin estäjiä samanaikaisesti käyttävillä potilailla saattaa olla tavanomaista suurempi angioedeeman riski (ks. kohta 4.4).

Tulehduskipulääkkeet (NSAID), mukaan lukien asetyylisalisyylihappo annoksella ≥ 3 g/päivä:

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:

Gliptiinit (linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, vildagliptiini):

Samanaikaista ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla on suurentunut angioedeeman riski, koska gliptiini vähentää dipeptidyylipeptidaasi IV:n (DPP-IV) aktiivisuutta.

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 (natriumurotiomalaatti) 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 kammioväriä 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: CYP3A4:n induktorien vaikutuksesta amlodipiiniin ei ole tietoa. CYP3A4:n induktorien (esim. rifampisiin, mäkikuisman [*Hypericum perforatum*]) samanaikainen käyttö saattaa pienentää amlodipiinin pitoisuutta plasmassa. Amlodipiinin käytössä yhdessä CYP3A4:n induktorien kanssa on oltava varovainen.

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 kliiniset 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.

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 greippimehun juomisen kanssa ei suositella, koska biologinen hyötyosuus saattaa joillakin potilailla suurentua ja siten voimistaa verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Coveram-valmisteeseen 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.
- Amifostiini: Saattaa voimistaa amlodipiinin verenpainetta alentavaa vaikutusta.
- Trisykliset masennuslääkkeet/antipsykoottiset lääkkeet/anestesia-aineet: Verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistuminen ja ortostaattisen hypotension riskin suureneminen.

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 imetys 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, lasiveden 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.

Imetys:

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

Ei ole tietoa, erittykö amlodipiini äidinmaitoon. 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-valmisteeseen 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 valmisteeseen markkinoille tulon jälkeen perindopriiliä tai amlodipiiniä 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
Infektiot	Riniitti	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
Veri ja imukudos	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
Immuuni-järjestelmä	Yliherkkyys	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	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	-
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	Melko harvinainen	-
	Mielialan muutokset (ahdistuneisuus mukaan lukien)	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Masennus	Melko harvinainen	-
	Unihäiriöt	-	Melko harvinainen
Hermosto	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	-
	Aivoverisuonitapahtuma, mahdollisesti liiallisen hypotension seurauksena potilailla, joilla riski on suurentunut (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen
	Ekstrapyramidaalihäiriö (ekstrapyramidaalioireyhtymä)	Tuntematon	-
	Silmät	Näköhäiriöt	Yleinen
Kahtena näkeminen		Yleinen	-
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus	Melko harvinainen	Yleinen
	Kiertohuimaus (vertigo)	-	Yleinen

MedDRA -elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Yleisyys	
		Amlodipiini	Perindopriili
Sydän	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
Verisuonisto	Punoitus	Yleinen	-
	Hypotensio (ja hypotensioon liittyvät vaikutukset)	Melko harvinainen	Yleinen
	Vaskuliitti	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	Yleinen	Yleinen
	Yskä	Melko harvinainen	Yleinen
	Bronkospasmi	-	Melko harvinainen
	Eosinofiilinen pneumonia	-	Hyvin harvinainen
Ruoansulatus- elimistö	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	-
Maksa ja sappi	Hepatiitti, keltaisuus	Hyvin harvinainen	-
	Hepatiitti, joko sytolyyttinen tai kolestaattinen (ks. kohta 4.4)	-	Hyvin harvinainen
	Suurentuneet maksaentsyymi-arvot (sopii lähinnä kolestaasiin)	Hyvin harvinainen	-
Iho ja ihonalainen kudos	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
	Hiustenlähtö	Melko harvinainen	-
	Purppura	Melko harvinainen	-
	Ihonvärin muutos	Melko harvinainen	-
	Hyperhidroosi	Melko harvinainen	Melko harvinainen

MedDRA -elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Yleisyys	
		Amlodipiini	Perindopriili
	Kutina	Melko harvinainen	Yleinen
	Ihottuma, eksanteema	Melko harvinainen	Yleinen
	Urtikaria (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Valoyliherkkyysoireyhtymä	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen*
	Pemfigoidi	-	Melko harvinainen*
	Psoriaasin paheneminen	-	Harvinainen
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä	Hyvin harvinainen	-
	Eksfoliativinen dermatiitti	Hyvin harvinainen	-
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 virtsatie	Virtsamishäiriöt, nokturia, pollakisuria	Melko harvinainen	-
	Munuaisten toimintahäiriö	-	Melko harvinainen
	Akuutti munuaisten toimintahäiriö	-	Hyvin 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 kreatiniinipitoisuus	-	Melko harvinainen*
	Suurentunut veren bilirubiinipitoisuus	-	Harvinainen
	Suurentunut maksaentsyymipitoisuus	-	Harvinainen
	Pienentynyt hemoglobiinipitoisuus ja pienentynyt hematokriitti	-	Hyvin harvinainen
Vammat ja myrkytykset	Kaatumiset		Melko harvinainen*

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

Muiden ACE:n estäjien käytössä on raportoitu antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriötä (SIADH). Antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriön katsotaan olevan hyvin harvinainen, mutta mahdollinen ACE:n estäjähoitoon, myös perindopriilihoitoon, liittyvä haittavaikutus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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.

Hoito: Amlodipiinin yliannostuksesta aiheutuva kliinisesti merkityksellinen hypotensio vaatii aktiivisia verenkiertoelimestöä 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 kalsiumkanavasalpausten 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, elektrolyyttitasapainon häiriintyminen, munuaisten toimintahäiriö, liikkahengitys, takykardia, sydämentykytykset, bradykardia, huimaus, levottomuus ja yskä.

Suositeltu yliannoksen hoito on suonensisäinen tavallisen keittosuolaliuoksen infuusio. Jos potilaalle ilmenee huomattavaa hypotensiota, hänet on asetettava makuullelleen 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 kallikreiini-kiniinijärjestelmän 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-ilmiöön.

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 verihiutaleiden paakkuuntumista estävää lääkitystä, lipidejä alentavia lääkkeitä 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 revaskularisaatiota, 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 pidä 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 dihydropyridiiniiniryhmän 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 arteriolien 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 rasituksen 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 lisänä 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				
	Amlodipiini	Lumelääke	Enalapriili	Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	P-arvo
<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 keuhkoedeematapauksien lisääntymistä.

Sydäninfarktin estohoitotutkimus (ALLHAT):

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, sairastuvuus-kuolleisuustutkimus nimeltään ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) suoritettiin potilaille, joilla

oli lievä tai keskivaikea hypertensio, uusimpien lääkehoitojen 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. Merkitsevää 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 merkitsevästi 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 merkitsevä 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 merkitsevästi 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, perindopriilaattina. Vaikuttavan perindopriilaatin lisäksi perindopriililla on viisi muuta metaboliittia, jotka ovat vaikuttamattomia. Perindopriilaatin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3–4 tunnin kuluessa.

Koska ruoka vähentää perindopriilin muuntumista perindopriilaatiksi ja siten hyötyosuutta, perindopriiliarginiini tulisi ottaa kerran vuorokaudessa suun kautta otettavana kerta-annoksena ennen ateriaa.

Perindopriiliannoksen suuruuden on osoitettu olevan lineaarisessa suhteessa lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa.

Jakautuminen

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

Eliminaatio

Perindopriilaatti 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, elimistöistä perindopriilaatti eliminoituu hitaammin kuin nuorten ja terveiden elimistöistä (ks. kohta 4.2). Siksi tavanomaiseen lääkärin seurantaan kuuluvat säännöllinen kreatiniinin ja kaliumpitoisuuden seuranta.

Maksan vajaatoiminta:

Perindopriilaatin puhdistuma dialyysissä on 70 ml/min.

Maksakirroosi muuttaa perindopriilin kinetiikkaa: kantamolekyylin maksapuhdistuma on vähentynyt puoleen. Muodostuvan perindopriilaatin 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 lääkettä otetaan kerran vuorokaudessa. Amlodipiini metaboloituu suuressa määrin maksassa inaktiiviksi 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 lääkittäessä. 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:

Toistuvaisannosten 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/m²] 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/m²] 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

15.08.2018