

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3,395 mg perindopriiliä, mikä vastaa 5 mg:aa perindopriiliarginiinia, 1,25 mg indapamidia ja 6,935 mg amlodipiinibesilaattia, mikä vastaa 5 mg:aa amlodipiinia.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 3,395 mg perindopriiliä, mikä vastaa 5 mg:aa perindopriiliarginiinia, 1,25 mg indapamidia ja 13,870 mg amlodipiinibesilaattia, mikä vastaa 10 mg:aa amlodipiinia.



Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 6,790 mg perindopriiliä, mikä vastaa 10 mg:aa perindopriiliarginiinia, 2,5 mg indapamidia ja 6,935 mg amlodipiinibesilaattia, mikä vastaa 5 mg:aa amlodipiinia.



Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 6,790 mg perindopriiliä, mikä vastaa 10 mg:aa perindopriiliarginiinia, 2,5 mg indapamidia ja 13,870 mg amlodipiinibesilaattia, mikä vastaa 10 mg:aa amlodipiinia.



Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1



## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Triplixam 5/1,25/5 mg: valkoinen, pitkänomainen, kalvopäällysteinen tabletti, joka on 9,75 mm pitkä ja 5,16 mm leveä ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu  ja vastakkaiselle puolelle on kaiverrettu .

Triplixam 5/1,25/10 mg: valkoinen, pitkänomainen, kalvopäällysteinen tabletti, joka on 10,7 mm pitkä ja 5,66 mm leveä ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu  ja vastakkaiselle puolelle on kaiverrettu .

Triplixam 10/2,5/5 mg: valkoinen, pitkänomainen, kalvopäällysteinen tabletti, joka on 11,5 mm pitkä ja 6,09 mm leveä ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu  ja vastakkaiselle puolelle on kaiverrettu .

Triplixam 10/2,5/10 mg: valkoinen, pitkänomainen, kalvopäällysteinen tabletti, joka on 12,2 mm pitkä ja 6,46 mm leveä ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu  ja vastakkaiselle puolelle on kaiverrettu .

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Triplixam on tarkoitettu korvaavaksi hoidoksi potilaille, joiden essentiaalinen hypertensio on jo ennestään hallinnassa perindopriilin ja indapamidin yhdistelmävalmistetta ja amlodipiinia samoina annoksina käytettäessä.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Yksi Triplixam kalvopäällysteinen tabletti kerta-annoksena vuorokaudessa, mieluiten aamuisin ennen ateriaa.

Kiinteä annosyhdistelmä ei sovi hoidon aloittamiseen.

Jos annosta on tarpeen muuttaa, annostitus on tehtävä samoja vaikuttavia aineita sisältävillä erillisillä valmisteilla.

### Erityispotilasryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)*

Valmistetta ei saa antaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) sairastaville.

Jos potilaalla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30–60 ml/min), Triplixam on vasta-aiheista annoksina 10 mg/2,5 mg/5 mg ja 10 mg/2,5 mg/10 mg. Hoito suositellaan aloittamaan riittäväillä annoksilla samoja vaikuttavia aineita sisältäviä erillisiä valmisteita.

Potilaan tavanomaiseen seurantaan liittyy kreatiniini- ja kaliumpitoisuuden tarkkailu.

Perindopriilin ja aliskireenin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohta 4.3).

#### *Maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2)*

Triplixam-valmistetta ei saa antaa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville.

Jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, Triplixam-tablettien käytössä pitää olla varovainen, sillä amlodipiinin annossuosituksia tälle potilasryhmälle ei ole varmistettu.

#### *Iäkkäät (ks. kohta 4.4)*

Perindopriilatin poistuminen iäkkäiden potilaiden elimistöstä on hidastunut (ks. kohta 5.2).

Triplixam-tabletteja voi käyttää iäkkäiden potilaiden hoitoon potilaan munuaistoiminnan mukaan (ks. kohta 4.3).

#### *Pediatriset potilaat*

Triplixam-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lapsille ja nuorille ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Suun kautta.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- Dialyysihoitoa saavat potilaat
- Potilaat, joilla on hoitamaton inkompensoitunut sydämen vajaatoiminta
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min)
- Keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 60 ml/min) käytettäessä 10 mg/2,5 mg perindopriilin/indapamidin yhdistelmää sisältäviä Triplixam-annoksia (eli Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg ja 10 mg/2,5 mg/10 mg)
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille, muille sulfonamideille, dihydropyridiini johdoksille, muille ACE:n estäjille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Aiemmin sairastettu angioedeema (Quincken edeema), joka liittyy aiempaan hoitoon ACE:n estäjillä (ks. kohta 4.4)
- Perinnöllinen/idiopaattinen angioedeema
- Toinen ja kolmas raskauskolmannes (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Maksaenkefalopatia
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Hypokalemia
- Vaikea hypotensio
- Sokki, sydänperäinen sokki mukaan lukien
- Vasemman sydänkammion ulosvirtauseste (esim. vaikea-asteinen aorttastenoosi)
- Hemodynaamisesti epästabili sydämen vajaatoiminta akuutin sydäninfarktin jälkeen
- Triplixam -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)
- Sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen samanaikainen käyttö. Triplixam-valmisteen käytön saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitriliia 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).

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Valmisteen kutakin alla lueteltua vaikuttavaa ainetta koskevat varoitukset koskevat myös Triplixam-yhdistelmävalmistetta.

##### **Erityisvaroitukset**

###### **Litium**

Litiumin yhdistämistä perindopriili- ja indapamidi-hoitoon ei yleensä suositella (ks. kohta 4.5).

###### **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 vajaatoiminnan) 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 potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

###### **Kaliumia säästävät lääkkeet, kaliumlisät tai kaliumia sisältävät suolan korvikkeet**

Perindopriilin ja kaliumia säästävien lääkkeiden, kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttöä ei tavallisesti suositella (ks. kohta 4.5).

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

Neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiasia on raportoitu esiintyneen ACE:n estäjäkäyttävillä potilailla. Neutropeniaa esiintyy kuitenkin harvoin potilailla, joilla on normaali munuaisten toiminta eikä muita komplisoivia tekijöitä. Perindopriiliä tulee käyttää erityisen varoen, jos potilaalla on kollageeninen verisuonisairaus, immunosuppressiivinen hoito, allopurinoli- tai prokaiiniamidihoito tai jokin näiden komplisoivien tekijöiden yhdistelmä, etenkin jos potilaan munuaistoiminta on jo heikentynyt. Muutamilla tällaisilla potilailla on ilmennyt vakavia infektoita, joihin intensiivinen antibioottihoito ei aina ole tehonnut. Jos perindopriiliä annetaan tällaisille potilaille, veren valkosoluarvot on syytä määrittää säännöllisesti ja potilasta on kehoitettava kertomaan lääkärille, jos infektio-oireita (esim. kurkkukipu, kuume) ilmenee (ks. kohta 4.8).

###### **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 kreatiinissa, saattaa ilmetä myös potilailla, joilla on yksipuolinen munuaisvaltimon ahtauma.

###### **Yliherkkyys/angioedeema**

Kasvojen, raajojen, huulien, kielen, ääninelimen ja/tai kurkunpään angioedeemaa on ilmoitettu esiintyneen harvoin angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjiä, myös perindopriiliä, saaneilla potilailla. Näitä oireita voi ilmetä missä tahansa hoidon vaiheessa. Tällaisessa tapauksessa perindopriilihoito on lopetettava välittömästi ja potilasta on tarkkailtava, kunnes oireet häviävät ja hänet voidaan kotiuttaa. Jos turvotusta ilmenee vain kasvoissa ja huulissa, vaikutus häviää tavallisesti ilman hoitoa, mutta antihistamiineja voidaan käyttää oireiden lievittämiseksi.

Angioedeema yhdessä kurkunpään turvotuksen kanssa voi johtaa kuolemaan. Jos turvotusta esiintyy kielessä, ääninelimissä tai kurkunpäässä, se voi johtaa hengitysteiden tukkeutumiseen. Jos näin tapahtuu,

asianmukaisiin hoitotoimenpiteisiin on ryhdyttävä välittömästi, esim. antamalla ihon alle adrenaliiniruiske (1:1000, 0,3–0,5 ml) ja/tai huolehtimalla, että hengitystiet pysyvät avoinna.

Mustaihoisilla ACE:n estäjiä saavilla potilailla on raportoitu olleen angioedeemaa useammin kuin ei-mustaihoisella väestöllä.

Jos potilaalla on ollut angioedeemaa muuten kuin ACE:n estäjien käytön yhteydessä, angioedeeman vaara voi olla suurentunut ACE:n estäjien käytön aikana (ks. kohta 4.3.)

Intestinaalista angioedeemaa on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä. Potilailla esiintyi vatsakipua (johon voi liittyä pahoinvointia ja oksentelua); joissakin tapauksissa ilman ensin esiintyvää kasvojen angioedeemaa, ja C-1-esteraasin taso oli normaali. Angioedeema todettiin vatsan TT-kuvauksissa, ultraäänikuvauksissa tai leikkauksen yhteydessä. Intestinaalisen angioedeeman oireet poistuivat, kun hoito ACE:n estäjällä lopetettiin. Intestinaalisen angioedeeman pitäisi kuulua ACE:n estäjää saavien potilaiden erotusdiagnoosiin, jos heillä esiintyy mahakipua.

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 yhdistelmävalmisteealla saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua perindopriilihoidon viimeisen annoksen jälkeen. Jos hoito sakubitrilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteealla 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 siedätyshoidon aikana

ACE:n estäjien käytön yhteydessä on yksittäisissä tapauksissa esiintynyt pitkäkestoisia henkeä uhkaavia anafylaktoidisia reaktioita pistäismyrkyn (ampiaiset, mehiläiset) siedätyshoidon aikana. ACE:n estäjiä on käytettävä varoen siedätyshoitoa saavilla allergikoilla ja sen antamista pistäismyrkyn siedätyshoitoa saaville on vältettävä. Tällaiset reaktiot voidaan kuitenkin välttää keskeyttämällä ACE:n estäjähoito tilapäisesti vähintään vuorokautta ennen hoitoa, jos potilas tarvitsee sekä hoitoa ACE:n estäjillä että siedätyshoitoa.

#### Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin aikana

Potilailla on harvoin ilmoitettu esiintyneen henkeä uhkaavia anafylaktoidisia reaktioita, kun potilaat ovat saaneet hoitoa ACE:n estäjillä dekstraanisulfaatilla tapahtuvan LDL-afereesin aikana. Tällaiset reaktiot voitiin välttää keskeyttämällä ACE:n estäjillä annettava hoito tilapäisesti ennen afereesia.

#### Hemodialyysipotilaat

Anafylaktoidisia reaktioita on raportoitu esiintyneen ACE:n estäjiä saavilla potilailla, jotka saavat samanaikaisesti dialyysihoidoa hyvin läpäisevillä kalvoilla (high-flux, esim. AN 69®). Näitä potilaita hoidettaessa tulee harkita eri dialyysikalvojen käyttämistä tai muuta verenpainelääkitystä.

#### Primaari aldosteronismi

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).

### Hepaattinen enkefalopatia

Tiatsididiureetit ja tiatsidisukuiset diureetit voivat aiheuttaa maksan vajaatoiminnan yhteydessä, ja etenkin elektrolyyttihäiriön yhteydessä, hepaattisen enkefalopatian, joka voi edetä maksakoomaksi. Jos tällaista esiintyy, diureettien käyttö on lopetettava välittömästi.

### Valoyliherkkyys

Valoyliherkkyyttä on raportoitu ilmenneen tiatsidien ja niihin kuuluvien tiatsididiureettien käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos valoyliherkkyyttä ilmenee hoidon aikana, hoito keskeytetään. Jos diureetin käyttö pitää aloittaa uudestaan, auringolle tai keinovalolle (UVA) altistuvat ihoalueet suojataan.

### **Käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Munuaisten toiminta

- Valmistetta ei saa antaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastaville potilaille.
- 10 mg/2,5 mg perindopriilin/indapamidin yhdistelmää sisältävät Triplixam-annokset (eli Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg ja 10 mg/2,5 mg/10 mg) ovat vasta-aiheisia keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 60 ml/min) sairastaville potilaille.
- Kun korkeaa verenpainetta sairastavalla ei ole selkeitä aiemmin ilmenneitä munuaisvaurioita ja verikokeet osoittavat toiminnallisen munuaisten vajaatoiminnan, hoito on lopetettava ja aloitettava mahdollisesti uudelleen joko pienemmällä annoksella tai vain yhdellä yhdistelmän vaikuttavista aineista. Näiden potilaiden kliiniseen seurantaan kuuluu kalium- ja kreatiniinipitoisuuksien tiivis seuranta, ensin kahden viikon hoidon jälkeen ja ylläpito-hoidon aikana kahden kuukauden välein. Munuaisten vajaatoimintaa on ilmoitettu lähinnä potilailla, jotka sairastavat vaikeaa sydämen vajaatoimintaa tai joiden taustalla olevaan munuaisten vajaatoimintaan liittyy munuaisvaltimon ahtauma. Tämän valmisteen käyttöä ei yleensä suositella potilaille, joiden molemmat munuaisvaltimot ovat ahtautuneet tai joilla on vain yksi toimiva munuaisten.
- Valtimoverenpaineen alenemisen ja/tai munuaisten vajaatoiminnan vaara (sydämen vajaatoiminnan, neste- ja elektrolyyttivajeen ym. yhteydessä): Huomattavaa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän aktivoitumista on havaittu perindopriilihoitossa etenkin huomattavan neste- ja elektrolyyttivajeen (tiukan natriumittoman ruokavalion tai pitkäkestoisen diureettihoidon) yhteydessä, kun potilaan verenpaine oli jo hoidon alussa matala, hänellä on munuaisvaltimon ahtauma, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai kirroosi, johon liittyy turvotusta ja askitesta. Tämän järjestelmän estäminen ACE:n estäjillä voi siksi aiheuttaa etenkin valmistetta ensimmäistä kertaa annettaessa sekä kahden ensimmäisen hoitoviikon aikana verenpaineen äkillisen laskun ja/tai plasman kreatiniinipitoisuuden nousun, joka osoittaa munuaisten toiminnallisen vajaatoiminnan. Tila on harvinaisen, mutta se voi toisinaan ilmetä äkillisesti ja sen ilmenemisajankohta vaihtelee. Hoito on tällöin aloitettava pienemmällä annoksella ja annosta suurennetaan vähitellen. Sama tulisi ottaa huomioon, jos potilaalla on iskeeminen sydän- tai aivoverenkiertosairus, sillä voimakas verenpaineen lasku voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen.
- Tiatsididiureetit ja tiatsidisukuiset diureetit tehoavat täysin vain silloin, kun munuaisten toiminta on normaali tai heikentynyt vain hieman (kreatiniinipitoisuus aikuisilla alle n. 25 mg/l eli 220 µmol/l). Iäkkäillä potilailla plasman kreatiniiniarvot on suhteutettava ikään, painoon ja potilaan sukupuoleen. Hoidon alussa diureettien aiheuttamasta neste- ja natriumhukasta johtuva hypovolemia aiheuttaa munuaissuodatuksen vähenemistä. Se voi johtaa veren urea- ja kreatiniinipitoisuuden nousuun. Tällaisesta tilapäisestä munuaisten toiminnallisesta vajaatoiminnasta ei ole haittaa potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali, mutta se voi kuitenkin pahentaa aiemmin kehittyneitä munuaisten vajaatoimintaa.
- Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat voivat käyttää amlodipiinia normaaleina annoksina. Plasman amlodipiinipitoisuuden muutokset eivät korreloi munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa.
- Triplixam-valmisteen sisältämän lääkeyhdistelmän vaikutusta ei ole tutkittu munuaisten toimintahäiriöitä sairastavilla potilailla. Triplixam-annosten on oltava munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä vastaavat kuin käytettäessä vaikuttavia aineita erillisinä valmisteina.

#### Hypotensio sekä neste- ja natriumvaje

- Aiemmin kehittyneen natriumvajeen yhteydessä on äkillisen hypotension vaara (etenkin potilailla, joilla on munuaisvaltimon ahtauma). Sen vuoksi neste- ja elektrolyyttivajeen kliinisiä merkkejä on seurattava

järjestelmällisesti hoidon aikana mahdollisesti esiintyvän ripulin tai oksentelun yhteydessä. Näillä potilailla plasman elektrolyyttipitoisuutta on seurattava säännöllisesti.

Huomattava hypotensio voi edellyttää isotonisen suolaliuoksen antamista laskimoon.

Ohimenevä hypotensio ei ole hoidon jatkamisen este. Kun riittävä verivolyymi ja verenpaine on saatu palautetuksi, hoito voidaan aloittaa uudelleen joko pienemmällä annoksella tai pelkästään yhtä yhdistelmän vaikuttavista aineista käyttäen.

- Natriumpitoisuuden lasku voi olla aluksi oireeton ja sen vuoksi säännöllinen seuranta on välttämätöntä. Verikokeita on otettava useammin iäkkäiltä ja kirroosia sairastavilta potilailta (ks. kohdat 4.8 ja 4.9). Mikä tahansa diureettihoito saattaa aiheuttaa hyponatremiaa, jolla voi toisinaan olla hyvin vakavat seuraukset. Elimistön kuivuminen ja ortostaattinen hypotensio saattavat johtua hyponatremiasta ja siihen liittyvästä hypovolemiasta. Samanaikainen kloridi-ionihukka saattaa aiheuttaa lisäksi kompensatorisen metabolisen alkaloosin. Tällaisen vaikutuksen ilmaantuvuus on vähäistä ja vaikeusaste on lievä.

### Kaliumarvot

- Perindopriilin, indapamidin ja amlodipiinin yhdistelmä ei ehkäise hypokalemian kehittymistä varsinkaan diabetesta tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Plasman kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti, kuten aina verenpainelääkkeen ja diureetin yhdistelmän yhteydessä.
- Joillekin potilaille on tullut seerumin kaliumpitoisuuden nousua ACE:n estäjähoidon 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, heikentynvä munuaisten toiminta, korkea ikä (> 70 vuotta), diabetes mellitus, samanaikaiset tapahtumat, kuten erityisesti nestevajaus, akuutti sydämen dekompenaatio, 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 Triplixam-valmisteen ja edellä mainittujen valmisteen samanaikainen käyttö katsotaan välttämättömäksi, niiden käytössä on oltava varovainen ja seerumin kaliumpitoisuutta pitää seurata tihein väliajoin (ks. kohta 4.5). Tiatsididiureetteihin ja tiatsidisukuisiin diureetteihin liittyvä merkittävä riski on kaliumvaje, johon liittyy hypokalemia. Hypokalemia voi aiheuttaa lihasten häiriöitä. Rabdomyolyyssia on raportoitu pääasiassa vaikea-asteisen hypokalemian yhteydessä. Kaliumpitoisuuden laskun (alle 3,4 mmol/l) riski on syytä ehkäistä joissakin riskiryhmissä, kuten iäkkäillä ja/tai aliravituilla potilailla riippumatta siitä, käyttävätkö he useita lääkkeitä samanaikaisesti, kirroosia sairastavilla potilailla, joilla esiintyy turvotusta ja askitesta, sepevaltimotautia sairastavilla sekä sydämen vajaatoimintaa sairastavilla.

Näissä tapauksissa hypokalemia lisää sydänglykosidien sydäntoksisuutta ja sydämen rytmihäiriöiden vaaraa.

Riskiryhmään kuuluvat myös potilaat, joiden QT-aika on pidentynyt, riippumatta siitä, onko tila synnynnäinen vai kehittykö se hoidon seurauksena. Hypokalemia, kuten myös bradykardia, edistävät vaikeiden sydämen rytmihäiriöiden, erityisesti toisinaan kuolemaan johtavan kääntyvien kärkien takykardian (torsades de pointesin), ilmenemistä.

Näissä tapauksissa on tarpeen seurata kaliumarvoja tiheimmin. Plasman kaliumarvot on syytä mitata ensimmäisen kerran hoidon alkua seuraavalla viikolla.

Jos kaliumarvojen todetaan olevan matalat, ne on korjattava. Seerumin pienen magnesiumpitoisuuden yhteydessä havaittu hypokalemia ei välttämättä reagoi hoitoon, ellei seerumin magnesiumpitoisuutta korjata.

### Kalsiumarvot

Tiatsididiureetit ja tiatsidisukuiset diureetit voivat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa tilapäisesti plasman kalsiumpitoisuuden vähäisen nousun. Huomattavasti noussut kalsiumpitoisuus voi liittyä

diagnoimattomaan lisäkilpirauhasen liikatoimintaan. Hoito on tällöin lopetettava ennen lisäkilpirauhasen toiminnan selvittämistä (ks. kohta 4.8).

#### Plasman magnesiumpitoisuus

Tiatsidien ja niiden sukuisten diureettien, mukaan lukien indapamidin, on osoitettu lisäävän magnesiumin erittymistä virtsaan, mistä saattaa seurata hypomagnesemia (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

#### Renovaskulaarinen hypertensio

Renovaskulaarisen hypertension hoito on revascularisaatio. Renovaskulaarista hypertensiota sairastavat potilaat voivat kuitenkin hyötyä hoidosta ACE:n estäjillä odottaessaan pääsyä korjausleikkaukseen tai silloin, kun leikkaus ei ole mahdollinen.

Jos Triplixam-hoito määrätään potilaalle, jolla tiedetään tai epäillään olevan munuaisvaltimon stenoosi, on hoito aloitettava sairaalassa pienellä annostuksella. Munuaisten toimintaa ja kaliumarvoja on tällöin seurattava, koska joillekin potilaille on kehittynyt munuaisten toiminnallinen vajaatoiminta, joka on korjautunut hoidon lopettamisen jälkeen.

#### Yskä

ACE:n estäjien käytön yhteydessä on ilmoitettu kuivaa yskää. Sille on luonteenomaista pitkäkestoisuus ja sen häviäminen, kun hoito lopetetaan. Tämän oireen yhteydessä on huomioitava, että se saattaa johtua lääkityksestä. Jos ACE:n estäjiä halutaan tästä huolimatta käyttää, hoidon jatkamista voidaan harkita.

#### Ateroskleroosi

Kaikilla potilailla on hypotension vaara, mutta potilaisiin, joilla on iskeeminen sydäntauti tai aivoverenkierron vajaatoiminta, on kiinnitettävä erityistä huomiota. Hoito on tällöin aloitettava pienemmällä annoksella.

#### Hypertensiivinen kriisi

Amlodipiinin tehoa ja turvallisuutta hypertensiivisen kriisin hoidossa ei ole tutkittu.

#### Sydämen vajaatoiminta/vaikea-asteinen 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. 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.

Jos potilaalla on vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta (aste IV), hoito on aloitettava pienemmällä aloitusannoksella lääkärin valvonnassa. Hypertensiivisten potilaiden beetasalpaajahoitoa ei saa lopettaa, jos potilaalla on sepelvaltimoiden vajaatoimintaa: beetasalpaajahoitoon pitää lisätä ACE:n estäjä.

#### Aortta- tai hiippaläpän ahtauma, hypertrofinen kardiomyopatia:

ACE:n estäjiä on käytettävä varoen potilailla, joilla on vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma.

#### Diabeetikot

Insuliiniriippuvaista diabetes mellitusta (taipumus kaliumarvojen spontaaniin nousuun) sairastavien hoito on aloitettava tavallista pienemmällä annoksella lääkärin valvonnassa.

Verensokeritasoja seurataan tarkasti diabeetikoilta, joita on aikaisemmin hoidettu oraalisella diabeteslääkkeellä tai insuliinilla, erityisesti ACE:n estäjähoidon ensimmäisen kuukauden ajan. Diabeetikojen verensokeriarvojen seuranta on tärkeää, etenkin jos kaliumarvot ovat matalat.

#### Etniset erot

Kuten muidenkin angiotensiinikonvertaasientsyymien estäjien, myös perindopriilin verenpainetta alentava teho on ilmeisesti heikompi mustaihoisessa väestössä kuin muussa väestössä, mikä johtuu mahdollisesti siitä, että tilat, joihin liittyy matala reniinipitoisuus, ovat yleisempiä mustaihoisilla verenpainepotilailla.



### Leikkaus/anestesia

ACE:n estäjät voivat aiheuttaa verenpaineen laskua anestesian yhteydessä, etenkin jos käytettävään anestesia-aineeseen voi liittyä verenpaineen laskua.

Sen vuoksi pitkävaikutteisten ACE:n estäjien, kuten perindopriilin, käyttö suositellaan lopetettavaksi päivää ennen leikkausta.

### Maksan vajaatoiminta

ACE:n estäjähoitoon on harvoin liittynyt oireyhtymä, joka alkaa kolestaattisena keltaisuutena ja etenee fulminantiksi maksanekroosiksi ja (toisinaan) johtaa kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanismeja ei tunneta. Jos ACE:n estäjiä käyttäville potilaille kehittyy keltatauti tai huomattavaa maksaentsyymipitoisuuden nousua, hoito ACE:n estäjillä on keskeytettävä ja potilasta on seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.8).

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.

Triplixam-valmisteen sisältämän lääkeyhdistelmän vaikutusta ei ole tutkittu maksan toimintahäiriötä sairastavilla potilailla. Kun huomioidaan tämän yhdistelmävalmisteen kunkin vaikuttavan aineen vaikutus, Triplixam-valmisteen käyttö vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on vasta-aiheista, ja lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on oltava varovainen.

### Virtsahappo

Hyperurikemiapotilaiden taipumus kihtikohtauksiin voi olla suurentunut.

### lääkkäät

Munuaisten toiminta ja kaliumarvot on tarkistettava ennen hoidon aloittamista. Aloitusannosta voidaan tämän jälkeen muuttaa verenpaineessa havaitun vasteen mukaan etenkin neste- ja elektrolyyttivajeen yhteydessä, jotta äkillisen hypotension ilmeneminen voidaan välttää.

lääkkäiden potilaiden amlodipiiniannoksen suurentamisessa on oltava varovainen (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

### Apuaineet

#### Natriummäärä

Triplixam sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### Silmän suonikalvon effuusio, akuutti myopia ja toissijainen ahdaskulmaglaukooma

Sulfonamidilääkkeet tai sulfonamidijohdannaiset voivat aiheuttaa idiosynkraattisen reaktion, joka aiheuttaa silmän suonikalvon effuusion ja siihen liittyvän näkökenttäpuutoksen, ohimenevää myopiaa ja akuutin ahdaskulmaglaukooman. Oireita ovat äkillisesti alkava näköterävyyden heikkeneminen tai silmäkipu, jotka ilmenevät tyypillisesti tuntien tai viikkojen kuluessa lääkkeen käytön aloittamisesta. Hoitamaton akuutti ahdaskulmaglaukooma voi johtaa pysyvään näönmenetykseen. Ensisijaisena hoitona lääkkeen käyttö on lopetettava mahdollisimman nopeasti. Jos silmänpainetta ei saada hallintaan, voidaan joutua harkitsemaan pikaista lääkehoitoa tai kirurgista hoitoa. Akuutin ahdaskulmaglaukooman kehittymisen mahdollisia riskitekijöitä ovat aiempi sulfonamidi- tai penisilliini-allergia.

### Urheilijat

Urheilijoiden on huomioitava, että valmisteen sisältämä vaikuttava aine voi aiheuttaa dopingtestissä positiivisen tuloksen.

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

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 vajaatoiminnan) 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 sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska se lisää angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.3 ja 4.4). Hoidon sakubitriliia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua perindopriilihoidon viimeisen annoksen jälkeen. Perindopriilihoidon saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitriliia 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 Triplixam-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 Triplixam-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: Diabetesta tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hyperkalemian, munuaisten toiminnan heikkenemisen, kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riski on 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 toisentyppisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeryhmään kuuluvaa verenpainelääkettä.

#### *Seuraavien lääkeaineiden samanaikaista käyttöä ei suositella:*

<b>Lääkeaine</b>	<b>Tunnetut yhteisvaikutukset seuraavan lääkeaineen kanssa</b>	<b>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</b>
Perindopriili / indapamidi	Litium	ACE:n estäjien ja litiumin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja toksisuutta. Perindopriilin ja indapamidin yhdistelmää ei suositella käytettäväksi yhdessä litiumin kanssa. Jos tämän yhdistelmän käyttö on kuitenkin välttämätöntä, seerumin litiumpitoisuutta on seurattava tarkoin (ks. kohta 4.4).
Perindopriili	Aliskireeni	Muiden kuin diabetesta tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hyperkalemian, munuaisten toiminnan heikkenemisen, kardiovaskulaaritapahtumien ja kuolleisuuden riski lisääntyvät. (Ks. kohta 4.4).

<b>Lääkeaine</b>	<b>Tunnetut yhteisvaikutukset seuraavan lääkeaineen kanssa</b>	<b>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</b>
	Samanaikainen hoito ACE:n estäjillä ja angiotensiini-reseptorin salpaajilla	Kirjallisuudessa on raportoitu, että jos potilaalla on todettu ateroskleroottinen tauti, sydämen vajaatoiminta tai diabetes ja sen liitännäissairauksia, ACE:n estäjien ja angiotensiinireseptorin salpaajien samanaikaiseen käyttöön liittyy suurempi hypotension, synkopen, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien) esiintyvyys verrattuna reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkeaineen käyttöön yksinään. Kaksoissalpaus (esim. ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan yhdistelmällä) on rajoitettava yksilöllisesti määriteltyihin tapauksiin, jolloin munuaisten toimintaa, kaliumarvoja ja verenpainetta on seurattava tarkkaan. (Ks. kohta 4.4).
	Estramustiini	Haittavaikutusten, kuten angioedeeman, lisääntynyt riski.
	Kaliumia säästävät lääkkeet (esim. triamtereeni, amiloridi,...), kalium (suolat)	Hyperkalemia (mahdollisesti kuolemaan johtava), etenkin munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (additiiviset hyperkalemia-vaikutukset). Sen vuoksi perindopriilin ja edellä mainittujen valmisteiden käyttöä yhdistelmänä ei suositella (katso kohta 4.4). Jos samanaikainen käyttö on kuitenkin aiheellista, tällaisia lääkeyhdistelmiä on käytettävä varoen ja seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava tiheästi. Spironolaktolin käyttö sydämen vajaatoiminnan hoitoon, ks. "Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö".
Amlodipiini	Dantroleeni (infuusiona)	Eläimillä on havaittu verapamiilin ja laskimoon annettavan dantroleenin annon jälkeen hyperkalemian yhteydessä kuolemaan johtanutta kammiovärinää ja kardiovaskulaarikollapseja. Hyperkalemian riskin vuoksi suositellaan, että kalsiumkanavan salpaajien, kuten amlodipiinin, samanaikaista käyttöä vältetään, jos potilaalla on alttius pahanlaatuisen hypertermian kehittymiseen, sekä pahanlaatuisen hypertermian hoidossa.
	Greippihedelmä tai greippimehu	Biologinen hyötyosuus saattaa joillakin potilailla suurentua, jolloin verenpainetta alentavat vaikutukset lisääntyvät.

*Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:*

<b>Lääkeaine</b>	<b>Tunnetut yhteisvaikutukset seuraavan valmisteiden kanssa</b>	<b>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</b>
Perindopriili/ indapamidi	Baklofeeni	Verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistuminen. Verenpainetta on seurattava ja verenpainetta alentavan lääkityksen annosta on tarvittaessa muutettava.
	Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet, suuret asetyylisalisyylihappoannokset mukaan lukien)	Kun ACE:n estäjiä annetaan samanaikaisesti ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (esim. asetyylisalisyylihapon tulehdusta estävät annokset, COX-2-estäjät ja ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet) kanssa, verenpainetta alentava vaikutus saattaa heikentyä. ACE:n estäjien samanaikainen käyttö NSAID-lääkkeiden kanssa saattaa johtaa munuaisten toiminnan heikkenemisen riskin suurenemiseen, myös mahdolliseen äkilliseen munuaisten vajaatoimintaan ja seerumin kaliumpitoisuuden suurenemiseen, etenkin potilailla, joiden munuaisten toiminta on jo ennestään heikko. Tällaista yhdistelmää on käytettävä varoen etenkin iäkkäiden potilaiden hoidossa. Potilaiden asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava ja munuaisten toiminnan seuranta on harkittava samanaikaisen hoidon aloittamisen yhteydessä sekä ajoittain sen jälkeen.
Perindopriili	Diabeteslääkkeet (insuliini, suun kautta otettavat verensokeriarvoja alentavat lääkkeet)	Epidemiologiset tutkimukset viittaavat siihen, että ACE:n estäjien ja diabeteslääkkeiden (insuliinien, suun kautta otettavien verensokeriarvoja alentavien lääkkeiden) samanaikainen käyttö voi voimistaa verensokeriarvoja alentavaa vaikutusta ja siten lisätä

<i>Lääkeaine</i>	<i>Tunnetut yhteisvaikutukset seuraavan valmisteiden kanssa</i>	<i>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</i>
		hypoglykemian vaaraa. Tämä yhteisvaikutus näyttää olevan todennäköisempi yhdistelmähoidon ensimmäisten hoitoviikkojen aikana ja munuaisten vajaatoimintapotilailla.
Kaliumia säästämättömät diureetit		Diureettilääkitystä saavilla potilailla, ja erityisesti niillä, joilla on neste- ja/tai suolavaje, voi esiintyä liiallista verenpaineen laskua ACE:n estäjähoidon aloituksen jälkeen. Verenpaineen laskun riskiä voidaan vähentää lopettamalla diureettilääkitys, lisäämällä volyymiä ja suolan saantia ennen perindopriililääkityksen aloittamista pienillä ja asteittain nousevilla annoksilla. Verenpainepotilailla, joille aiempi diureettihoito on voinut aiheuttaa suola-/volyyminvajeen, diureettihoito on lopetettava ennen hoidon aloittamista ACE:n estäjillä, jolloin kaliumia säästämättömillä diureeteilla annettava hoito voidaan aloittaa uudelleen, tai hoito ACE:n estäjillä on aloitettava pienellä annoksella, jota suurennetaan vähitellen. Hoito ACE:n estäjillä pitää aloittaa diureetteja käyttäville kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille hyvin pienellä annoksella, kun hoidossa käytetyn kaliumia säästämättömän diureetin annosta on mahdollisesti ensin pienennetty. Munuaisten toimintaa (kreatiniinipitoisuutta) on aina seurattava ACE:n estäjillä toteutettavan hoidon ensimmäisten viikkojen aikana.
Kaliumia säästävät diureetit (eplerenoni, spironolaktoni)		Eplerenoni tai spironolaktoni annoksina 12,5–50 mg/vrk ja ACE:n estäjät pieninä annoksina: NYHA-luokan II–IV sydämen vajaatoiminnan hoidossa, kun ejektiofraktio on < 40 % ja potilas on aiemmin käyttänyt ACE:n estäjiä ja loop-diureetteja, on hyperkalemian (mahdollisesti kuolemaan johtavan) riski, etenkin jos yhdistelmähoidon määräämistä koskevia suosituksia ei noudateta. Tarkista ennen yhdistelmähoidon aloittamista, ettei potilaalla ole hyperkalemiaa eikä munuaisten vajaatoimintaa. Kalium- ja kreatiniinipitoisuuksien tarkkaa seurantaa suositellaan kerran viikossa ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen kuukausittain.
Indapamidi	Kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) aiheuttavat lääkkeet	Hypokalemian riskin vuoksi indapamidi on syytä antaa varoen, kun sitä käytetään yhdessä kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) aiheuttavien lääkevalmisteiden, joita ovat - luokkaan Ia kuuluvat rytmihäiriölääkkeet (esim. kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi) - luokkaan III kuuluvat rytmihäiriölääkkeet (esim. amiodaroni, dofetilidi, ibutilidi, bretylium, sotaloli) - jotkut psykoosilääkkeet fentiatsiinit (esim. klooripromatsiini, syamematsiini, levomepromatsiini, tioridatsiini, trifluoperatsiini) bentsamidit (esim. amisulpridi, sulpiridi, sultopridi, tiapridi) butyrofenonit (esim. droperidoli, haloperidoli) muut psykoosilääkkeet (esim. pimotsidi) muut lääkkeet (esim. bepridiili, sisapridi, difemaniili, erytromysiini laskimoon, halofantriini, mitsolastiini, moksifloksasiini, pentamidiini, sparfloksasiini, vinkamiini laskimoon, metadoni, astemitsoli, terfenadiini). Matalan kaliumpitoisuuden ehkäisy ja korjaaminen tarvittaessa: QT-ajan seuraaminen.
	Amfoterisiini B (laskimoon annettuna), glukokortikoidit ja mineralokortikoidit (systemisesti annettuina) tetrakosaktidi, sulolta stimuloivat laksatiivit	Matalan kaliumpitoisuuden riskin suureneminen (additiivinen vaikutus). Kaliumpitoisuuden seuranta ja korjaaminen tarvittaessa: huomioitava erityisesti sydänglykosidien käytön yhteydessä. Laksatiiveina tulisi käyttää valmisteita, jotka eivät stimuloi sultoa.

<b>Lääkeaine</b>	<b>Tunnetut yhteisvaikutukset seuraavan valmisteiden kanssa</b>	<b>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</b>
	Sydänglykosidit	Hypokalemia ja/tai hypomagnesemia altistavat digitaalikeskeisille vaikutuksille. Plasman kaliumpitoisuutta, magnesiumpitoisuutta ja EKG:tä tulee seurata ja tarvittaessa muuttaa hoitoa.
	Allopurinoli	Samanaikainen indapamidihoito voi lisätä yliherkkyysoireita allopurinolille
Amlodipiini	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 induktoreita (esim. rifampisiiniä, makikuismaa [ <i>Hypericum perforatum</i> ]).
	CYP3A4:n estäjät	Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteasin estäjien, atsoliryhmän sienilääkkeiden, makrolidien, kuten erytromysiinin tai klaritromysiinin, verapamiilin tai diltiatseemin) kanssa saattaa suurentaa amlodipiinialtistusta huomattavasti. Tällaisen farmakokineettisen vaihtelun kliininen ilmeneminen saattaa olla iäkkäillä voimakkaampaa. Kliininen seuranta ja annoksen säätäminen saattavat olla tällöin tarpeen. Klaritromysiiniä ja amlodipiinia samanaikaisesti käyttävillä potilailla on lisääntynyt hypotension riski. Potilasta suositellaan seuraamaan tarkoin, jos amlodipiinia käytetään yhdessä klaritromysiinin kanssa.

*Samanaikainen käyttö on otettava huomioon:*

<b>Lääkeaine</b>	<b>Tunnetut yhteisvaikutukset seuraavan valmisteiden kanssa</b>	<b>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</b>
Perindopriili / indapamidi / amlodipiini	Imipramiinin kaltaiset (trisykliset) masennuslääkkeet, neuroleptit	Verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistuminen ja ortostaattisen hypotension (additiivinen vaikutus) riskin suureneminen.
	Muut verenpainetta alentavat lääkeaineet	Muiden verenpainetta alentavien lääkevalmisteiden käyttäminen voi johtaa verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistumiseen.
	Kortikosteroidit, tetrakosaktidi	Verenpainetta alentavan vaikutuksen heikkeneminen (kortikosteroideista johtuva suolan ja nesteen kertyminen elimistöön).
Perindopriili	Verenpainelääkkeet ja verisuonia laajentavat lääkkeet	Nitroglyseriinin ja muiden nitraattien tai verisuonia laajentavien lääkkeiden samanaikainen käyttö voi alentaa verenpainetta entisestään.
	Allopurinoli, sytostaatit tai immuno-suppressiiviset lääkeaineet, systeemiset kortikosteroidit tai prokaiiniamidi	Samanaikainen ACE:n estäjien käyttö voi johtaa leukopenian riskin suurenemiseen.
	Anesteetit	ACE:n estäjät voivat voimistaa tiettyjen anesteettien verenpainetta alentavaa vaikutusta.
	Diureetit (tiatsidi- tai loop-diureetit)	Aiempi suurina annoksina toteutettu diureettihoido voi johtaa volyymivajeeseen ja hypotension riskiin perindopriilihoitoa aloitettaessa.
	Sympatomimeetit	Sympatomimeetit voivat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.
	Kulta	Nitritoidisia reaktioita (oireina esim. kasvojen punoitusta, pahoinvointia, oksentelua ja hypotensiota) on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, jotka saavat samanaikaisesti kultahoitoa (natriumaurotiomalaattia) injektiona ja ACE:n estäjiä, kuten perindopriilia.
Indapamidi	Metformiini	Metformiinista aiheutuva laktaattiasidoosi, joka johtuu mahdollisesta diureetteihin, erityisesti loop-diureetteihin,

<i>Lääkeaine</i>	<i>Tunnetut yhteisvaikutukset seuraavan valmisteen kanssa</i>	<i>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</i>
		liittyvästä munuaisten toiminnallisesta vajaatoiminnasta. Metformiinia ei saa käyttää, jos plasman kreatiniiniarvot ylittävät 15 mg/l (135 mikromol/l) miehillä ja 12 mg/l (110 mikromol/l) naisilla.
	Jodia sisältävä varjoaine	Diureettien aiheuttaman nestevajeen yhteydessä akuutin munuaisten vajaatoiminnan riski on suurentunut, etenkin jos käytetään suuria annoksia jodia sisältävää varjoainetta. Potilaalle on annettava nesteytyshoitoa ennen jodia sisältävän valmisteen antamista.
	Kalsium (suolat)	Kalsiumpitoisuuden suurenemisen riski, koska kalsiumin erittyminen virtsaan vähenee.
	Siklosporiini	Kreatiniinipitoisuuden suurenemisen riski, johon ei liity muutoksia verenkierron siklosporiinipitoisuuteen silloinkaan, kun potilaalla ei ole suola- ja nestevajetta.
Amlodipiini	Atorvastatiini, digoksiini tai varfariini	Amlodipiini ei vaikuttanut kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa atorvastatiinin, digoksiinin eikä varfariinin farmakokineettisiin ominaisuuksiin.
	Takrolimuusi	Takrolimuusin samanaikaisessa käytössä amlodipiinin kanssa on veren takrolimuusipitoisuuksien suurentumisen riski. Jotta takrolimuusin toksisuus voidaan välttää, takrolimuusihoitoa saavan potilaan amlodipiinin käyttö edellyttää veren takrolimuusipitoisuuksien seuranta ja takrolimuusiannoksen muuttamista, jos se on tarkoituksenmukaista.
	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 muissa potilasjoukoissa, lukuun ottamatta munuaisensiirtopotilaita, joilla havaittiin siklosporiinin pienimpien pitoisuuksien vaihtelevaa suurenemista (keskimäärin 0–40 %). Amlodipiinia käyttävien munuaisensiirtopotilaiden siklosporiinipitoisuuksien seuraamista pitää harkita. Siklosporiiniannosta pitää tarvittaessa pienentää.
	Simvastatiini	Toistuvaisannostelussa 10 mg:n amlodipiiniannosten ja 80 mg:n simvastatiiniannosten antaminen samanaikaisesti suurensi simvastatiinialtistusta 77 % verrattuna simvastatiinin käyttöön yksinään. Amlodipiinia käyttävien potilaiden simvastatiiniannos on rajoitettava 20 mg:aan vuorokaudessa.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ottaen huomioon tämän yhdistelmävalmisteen sisältämien yksittäisten aineiden vaikutukset raskauteen ja imetykseen, Triplixam-tablettien käyttöä ei suositella käytettäväksi raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Triplixam-tabletteja ei saa käyttää toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana. Triplixam-tabletteja käyttöä imetyksen aikana ei suositella, joten on päätettävä lopettaa joko imetys tai lääkitys imetyksen ajaksi. Päätöksenteossa on huomioitava lääkityksen tärkeys äidille.

#### Raskaus *Perindopriili*

**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 epämuodostumien riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n estäjä käytävä 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 estäjille 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).

### *Indapamidi*

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) indapamidin käytöstä raskaana oleville naisille. Pitkäkestoinen altistuminen tiatsidivalmisteille kolmannen raskauskolmanneksen aikana voi vähentää äidin plasmatilavuutta sekä kohdun ja istukan välistä verenvirtausta, mikä voi aiheuttaa iskemiaa sikiölle ja istukalle sekä kasvun hidastumista. Harvinaisissa tapauksissa on vastasyntyneillä ilmoitettu lisäksi hypoglykemiaa ja trombosytopeniaa, kun altistus on tapahtunut lähellä synnytystä.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoraa tai epäsuoraa lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3)

### *Amlodipiini*

Amlodipiinin turvallisuutta ihmisen raskauden aikana ei ole tutkittu.

Eläinkokeissa havaittiin suurten annosten yhteydessä reproduktiotoksisuutta (ks. kohta 5.3).

### Imetys

Triplixam-tabletteja ei suositella rintaruokinnan aikana.

### *Perindopriili*

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 keskosenä syntyneiden rintaruokintaa.

### *Indapamidi*

Ei ole riittävästi tietoa indapamidin/metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon. Yliherkkyyttä sulfonamidijohdannaisille valmisteille ja hypokalemiaa saattaa esiintyä. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Indapamidi erittyy rintamaitoon. Indapamidi on lähisukuinen aine tiatsididiureeteille, joiden imetyksenaikaiseen käyttöön on liittynyt maidonerityksen vähenemistä ja jopa loppumista kokonaan.

### *Amlodipiini*

Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saamaksi osuudeksi äidin annoksesta on arvioitu 3–7 %:n kvarttiiliväli, enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväisiin ei tunneta.

### Hedelmällisyys

*Sekä perindopriiliin että indapamidiin yleisesti liittyvät:*

Lisääntymistoksisuustutkimukset eivät ole viitanneet naaras- ja urosrottien hedelmällisyyteen kohdistuviin vaikutuksiin (ks. kohta 5.3). Vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei oletettavasti esiinny.

### *Amlodipiini*

Joillakin kalsiumkanavan salpaajilla hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu siittiöiden pään korjautuvia biokemiallisia muutoksia. 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 koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia Triplixam-tablettien vaikutuksista ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

Perindopriili ja indapamidi eivät vaikuta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn, mutta joillakin potilailla saattaa esiintyä matalaan verenpaineeseen liittyviä yksilöllisiä reaktioita.

Amlodipiinilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos potilaalla esiintyy heitehuimausta, päänsärkyä, väsymystä, uupuneisuutta tai pahoinvointia, reaktiokyky saattaa olla heikentynyt.

Ajokyky tai koneidenkäyttökyky voivat tällöin heiketä. Varovaisuutta suositellaan etenkin hoidon alussa.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Yhteenveto turvallisuustiedoista

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia perindopriiliä, indapamidia ja amlodipiinia erikseen käytettynä ovat olleet hypokalemia, heitehuimaus, päänsärky, parestesiat, uneliaisuus, makuaistin häiriöt, näön heikkeneminen, kahtena näkeminen, tinnitus, kiertoahuimaus, sydämentykytys, kasvojen ja kaulan punoitus, matala verenpaine (ja matalaan verenpaineeseen liittyvät vaikutukset), yskä, hengenahdistus, mahasuolikanavan häiriöt (vatsakipu, ummetus, ripuli, dyspepsia, pahoinvointi, oksentelu, suolentoiminnan muutos), kutina, ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, lihasspasmit, nilkkojen turpoaminen, voimattomuus, turvotus ja uupumus.

### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu perindopriili-, indapamidi- tai amlodipiinihoidon aikana ja ne esitetään seuraavan yleisyysluokituksen mukaisesti:

hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000 - < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Esiintyvyys		
		Perindopriili	Indapamidi	Amlodipiini
<b>Infektiot</b>	Riniitti	Hyvin harvinainen	-	Melko harvinainen
<b>Umpieritys</b>	Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	Harvinainen	-	-
<b>Veri ja imukudos</b>	Eosinofilia	Melko harvinainen*	-	-
	Agranulosytoosi (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen	-
	Aplastinen anemia	-	Hyvin harvinainen	-
	Pansytopenia	Hyvin harvinainen	-	-
	Leukopenia (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Neutropenia (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	-	-
	Hemolyyttinen anemia	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen	-
	Trombosytopenia (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Yliherkkyys	-	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Hypokalemia	-	Yleinen	-
	Hypoglykemia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	Melko harvinainen*	-	-
	Hyperkalemia, joka korjautuu hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen*	-	-



MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Esiintyvyys		
		Perindopriili	Indapamiidi	Amlodipiini
	Hyponatremia (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen*	Melko harvinainen	-
	Hypokloremia	-	Harvinainen	-
	Hypomagnesemia	-	Harvinainen	-
	Hyperglykemia	-	-	Hyvin harvinainen
	Hyperkalsemia	-	Hyvin harvinainen	-
Psyykkiset häiriöt	Unettomuus	-	-	Melko harvinainen
	Mielialamuutokset (ahdistuneisuus mukaan lukien)	Melko harvinainen	-	Melko harvinainen
	Masennus	Melko harvinainen*	-	Melko harvinainen
	Unihäiriöt	Melko harvinainen	-	-
	Sekavuustila	Hyvin harvinainen	-	Harvinainen
Hermosto	Heitehuimaus	Yleinen	-	Yleinen
	Päänsärky	Yleinen	Harvinainen	Yleinen
	Parestesiat	Yleinen	Harvinainen	Melko harvinainen
	Uneliaisuus	Melko harvinainen*	-	Yleinen
	Hypestesia	-	-	Melko harvinainen
	Makuaistin häiriöt	Yleinen	-	Melko harvinainen
	Vapina	-	-	Melko harvinainen
	Synkopee	Melko harvinainen*	Tuntematon	Melko harvinainen
	Hypertonia	-	-	Hyvin harvinainen
	Perifeerinen neuropatia	-	-	Hyvin harvinainen
	Ekstrapyramidaalinen häiriö (ekstrapyramidaalinen oireyhtymä)			Tuntematon
	Aivohalvaus, mahdollisesti liiallisesti alentuneen verenpaineen seurauksena suuren riskin potilailla (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	-	-
	Maksaperäisen enkefalopatian ilmaantumisen mahdollisuus, jos potilaalla on maksan vajaatoimintaa (ks. kohta 4.3 ja 4.4)	-	Tuntematon	-
Silmät	Näön heikkeneminen	Yleinen	Tuntematon	Yleinen
	Akuutti ahdaskulmaglaukooma	-	Tuntematon	-
	Silmän suonikalvon effuusio	-	Tuntematon	-
	Diplopia	-	-	Yleinen
	Myopia	-	Tuntematon	-
	Näön hämärtyminen	-	Tuntematon	-
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus	Yleinen	-	Melko harvinainen
	Kiertohuimaus	Yleinen	Harvinainen	-
Sydän	Sydämentykytys	Melko harvinainen*	-	Yleinen
	Takykardia	Melko harvinainen*	-	-

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Esiintyvyys		
		Perindopriili	Indapamiidi	Amlodipiini
	Angina pectoris (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	-	-
	Sydämen rytmihäiriöt (bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä mukaan lukien)	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen
	Sydäninfarkti, mahdollisesti liiallisesti alentuneen verenpaineen seurauksena suuren riskin potilailla (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	-	Hyvin harvinainen
	Kääntyvien kärkien takykardia (torsade de pointes, mahdollisesti kuolemaan johtava) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	-	Tuntematon	-
<b>Verisuonisto</b>	Punastuminen	Harvinainen*	-	Yleinen
	Matala verenpaine (ja matalaan verenpaineeseen liittyvät vaikutukset) (ks. kohta 4.4)	Yleinen	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen
	Vaskuliitti	Melko harvinainen*	-	Hyvin harvinainen
	Raynaud'n oireyhtymä	Tuntematon		
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Yskä (ks. kohta 4.4)	Yleinen	-	Melko harvinainen
	Hengenahdistus	Yleinen	-	Yleinen
	Bronkospasmi	Melko harvinainen	-	-
	Eosinofiilinen keuhkokuume	Hyvin harvinainen	-	-
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Vatsakipu	Yleinen	-	Yleinen
	Ummetus	Yleinen	Harvinainen	Yleinen
	Ripuli	Yleinen	-	Yleinen
	Dyspepsia	Yleinen	-	Yleinen
	Pahoinvointi	Yleinen	Harvinainen	Yleinen
	Oksentelu	Yleinen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Suun kuivuminen	Melko harvinainen	Harvinainen	Melko harvinainen
	Suolentoiminnan muutokset	-	-	Yleinen
	Ienhyperplasia	-	-	Hyvin harvinainen
	Pankreatiitti	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Gastriitti	-	-	Hyvin harvinainen
	<b>Maksa ja sappi</b>	Hepatiitti (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Ikterus		-	-	Hyvin harvinainen
Maksan toimintahäiriöt		-	Hyvin harvinainen	-
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>	Kutina	Yleinen	-	Melko harvinainen
	Ihottuma	Yleinen	-	Melko harvinainen
	Makulopapulaarinen ihottuma		Yleinen	-
	Urtikaria (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen
	Angioedeema (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Alopesia	-	-	Melko harvinainen

MedDRA- elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Esiintyvyys		
		Perindopriili	Indapamiidi	Amlodipiini
MedDRA- elinjärjestelmä	Purppura	-	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Ihon värimuutos	-	-	Melko harvinainen
	Liikahikoilu	Melko harvinainen	-	Melko harvinainen
	Eksanteema	-	-	Melko harvinainen
	Valoyliherkkyysoireet	Melko harvinainen*	Tuntematon (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
	Psoriaasin paheneminen	Harvinainen	-	-
	Pemfigoidi	Melko harvinainen*		
	Erythema multiforme	Hyvin harvinainen	-	Hyvin harvinainen
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä	-	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
	Hilseilevä dermatiitti	-	-	Hyvin harvinainen
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	-	Hyvin harvinainen	Tuntematon
	Quincken edeema	-	-	Hyvin harvinainen
	Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihasspasmit	Yleinen	Tuntematon
Nilkkojen turpoaminen		-	-	Yleinen
Nivelsärky		Melko harvinainen*	-	Melko harvinainen
Lihashyökkös		-	Tuntematon	-
Lihassärky		Melko harvinainen*	Tuntematon	Melko harvinainen
Rabdomyolyyysi		-	Tuntematon	-
Selkäkipu		-	-	Melko harvinainen
Potilaalla jo ennestään olevan systeemisen lupus erythematosuksen mahdollinen paheneminen		-	Tuntematon	-
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsamishäiriöt	-	-	Melko harvinainen
	Nokturia	-	-	Melko harvinainen
	Pollakisuria	-	-	Melko harvinainen
	Anuria/oliguria	Harvinainen*	-	-
	Akuutti munuaisten vajaatoiminta	Harvinainen	-	-
	Munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	-
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriöt	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Gynekomastia	-	-	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia	Yleinen	-	Yleinen
	Uupumus	-	Harvinainen	Yleinen
	Turvotus	-	-	Hyvin yleinen
	Rintakipu	Melko harvinainen*	-	Melko harvinainen
	Kipu	-	-	Melko harvinainen
	Sairaudentunne	Melko harvinainen*	-	Melko harvinainen

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Esiintyvyys		
		Perindopriili	Indapamidi	Amlodipiini
	Raajojen turvotus	Melko harvinainen*	-	-
	Kuume	Melko harvinainen*	-	-
Tutkimukset	Painon nousu	-	-	Melko harvinainen
	Painon lasku	-	-	Melko harvinainen
	Kohonnut veren ureapitoisuus	Melko harvinainen*	-	-
	Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus	Melko harvinainen*	-	-
	Suurentunut veren bilirubiinipitoisuus	Harvinainen	-	-
	Suurentunut maksaentsyymipitoisuus	Harvinainen	Tuntematon	Hyvin harvinainen
	Pienentynyt hemoglobiinipitoisuus ja pienentynyt hematokriitti (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	-	-
	Sydänsähkökäyrässä (EKG:ssä) todettava pidentynyt QT-aika (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	-	Tuntematon	-
	Suurentunut veren glukoosipitoisuus	-	Tuntematon	-
	Suurentunut veren virtsahappopitoisuus	-	Tuntematon	-
Vammat ja myrkytykset	Kaatuminen	Melko harvinainen*	-	-

\* Esiintyvyys spontaaniraportoinnissa on laskettu kliinisissä tutkimuksissa esiintyneiden haittavaikutusten perusteella

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Indapamidivahvuuksien 1,5 mg ja 2,5 mg vertailu vaiheiden II ja III tutkimuksissa plasman kaliumanalyysin perusteella osoitti indapamidin annosriippuvaisen vaikutuksen:

- Indapamidi 1,5 mg: Plasman kaliumpitoisuus < 3,4 mmol/l todettiin 10 %:lla potilaista ja < 3,2 mmol/l 4 %:lla potilaista 4–6 viikon hoidon jälkeen. Kahdentoista viikon hoidon jälkeen keskimääräinen plasman kaliumpitoisuuden pieneneminen oli 0,23 mmol/l.
- Indapamidi 2,5 mg: Plasman kaliumpitoisuus < 3,4 mmol/l todettiin 25 %:lla potilaista ja < 3,2 mmol/l 10 %:lla potilaista 4–6 viikon hoidon jälkeen. Kahdentoista viikon hoidon jälkeen keskimääräinen plasman kaliumpitoisuuden pieneneminen oli 0,41 mmol/l.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

Triplixam-yliannoksesta ihmisellä ei ole tietoa.

#### Perindopriili/indapamidi-yhdistelmä

##### Oireet

Perindopriilin ja indapamidin yhdistelmää käytettäessä yliannostapauksissa todennäköisimpiä haittavaikutuksia ovat hypotensio, johon liittyy toisinaan pahoinvointia, oksentelua, lihaskouristuksia, heitehuimausta, unisuutta, sekavuutta, vähävirtaisuutta, joka voi kehittyä anuriaksi (hypovolemian vuoksi). Suola- ja nestetasapainon häiriöitä (alhainen natriumpitoisuus, alhainen kaliumpitoisuus) voi esiintyä.

## Hoito

Ensihoitotoimenpiteet aloitetaan poistamalla nielty valmiste nopeasti elimistöstä mahahuuhtelun ja/tai lääkehiilen antamisen avulla, minkä jälkeen neste- ja elektrolyyttitasapaino palautetaan siihen erikoistuneessa hoitopaikassa, kunnes se palautuu normaaliksi.

Jos potilaalla ilmenee huomattavaa hypotensiota, hänet on asetettava makuulle pääpuoli muuta kehoa alemmaksi madallettuna. Tarvittaessa voidaan antaa isotonista suolaliuosta laskimoon tai antaa potilaalle nestehoitoa muulla tavoin.

Perindopriilin aktiivinen muoto, perindopriilaatti, voidaan poistaa elimistöstä dialyysin avulla (ks. kohta 5.2).

## *Amlodipiini*

Amlodipiinin osalta kokemus tahallisuudesta 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.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ACE:n estäjät, yhdistelmävalmisteet, ACE:n estäjät, kalsiumkanavan salpaajat ja diureetit. ATC-koodi: C09BX01

Triplixam on kolmesta verenpainetta alentavasta lääkeaineesta koostuva yhdistelmävalmiste. Näiden lääkeaineiden mekanismit täydentävät toisiaan verenpainepotilaan verenpaineen saamiseksi hallintaan. Perindopriiliarginiinisuola on angiotensiinikonvertaasin estäjä, indapamidi on kloorisulfamoyyliureetti ja amlodipiini on dihydropyridiiniinien ryhmään kuuluva kalsiumionien sisäänvirtauksen estäjä.

Triplixam-tablettien farmakologiset ominaisuudet ovat samankaltaiset kuin kunkin näistä lääkeaineista erikseen käytettynä. Perindopriilin ja indapamidin yhdistelmän vaikutus on lisäksi voimakkaampi kuin sen kahden vaikuttavan aineen verenpainetta alentava vaikutus monoterapiassa käytettynä.

### Vaikutusmekanismi

#### *Perindopriili*

Perindopriili on angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjä (ACE:n estäjä), joka konvertoi angiotensiini I:tä verisuonia supistavaksi aineeksi, angiotensiini II:ksi. Entsyymi stimuloi lisäksi aldosteronin eritystä lisämunuaiskuoresta ja stimuloi verisuonia laajentavan aineen, bradykiniinin, hajoamista vaikuttamattomiksi heptapeptideiksi.

Tästä seuraa:

- aldosteronin erityksen väheneminen
- plasman reniini vaikutuksen lisääntyminen, koska aldosteroni ei enää tuota negatiivista palautetta
- pitkäkestoisen hoidon yhteydessä ääreisosien kokonaisresistenssin väheneminen ja ensisijaisen vaikutuksen kohdistuminen lihaksen ja munuaisten verisuonistoon, mihin ei liity suolan ja nesteiden kertymistä elimistöön eikä refleksitakykardiaa.

Perindopriilin verenpainetta alentava vaikutus ilmenee myös potilailla, joiden reniinipitoisuus on alhainen tai normaali.

Perindopriilin vaikutus perustuu sen aktiiviseen metaboliittiin, perindopriilaattiin. Muilla metaboliiteilla ei ole vaikutusta.

Perindopriili vähentää sydämen työmäärää:

- verisuonia laajentavan vaikutuksen seurauksena, joka todennäköisesti aiheutuu muutoksista prostaglandiinien metaboliassa: esikuormituksen väheneminen
- ääreisosien kokonaisresistenssin väheneminen: jälkikuormituksen väheneminen.

Sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu:

- vasemman ja oikean kammion täyttöpaine pienenee
- ääreissuonten kokonaisvastus pienenee
- sydämen pumppausteho lisääntyy ja cardiac index -arvo paranee
- lihaksen paikallinen verenvirtaus paranee.

Myös rasiitustestitulokset paranevat.

### *Indapamidi*

Indapamidi on sulfonamidijohdos, jossa on indolirengas, ja se on farmakologisesti sukua tiatsididureetille diureeteille. Indapamidi estää natriumin imeytymistä takaisin laimentavasta kortikaalisesta lohokosta. Se lisää natriumin ja kloridien erittymistä virtsaan sekä vähäisemmässä määrin kaliumin ja magnesiumin erittymistä lisäten siten virtsan muodostumista ja alentaen verenpainetta.

### *Amlodipiini*

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

### Farmakodynaamiset vaikutukset

#### *Perindopriili/indapamidi*

Perindopriilin/indapamidin yhdistelmä saa verenpainetautiä sairastavilla potilaan iästä riippumatta aikaan diastolista ja systolista valtimopainetta alentavan annosriippuvaisen vaikutuksen potilaan ollessa makuullaan tai seisaallaan. Perindopriilin ja indapamidin samanaikainen anto sai kliinisissä tutkimuksissa aikaan verenpainetta alentavan vaikutuksen, joka oli suurempi kuin vaikuttavia aineita monoterapiana käytettäessä.

#### *Perindopriili*

Perindopriili tehoaa verenpainetaudin kaikkiin vaikeusasteisiin: lievään, keskivaikeaan ja vaikeaan.

Systolisen ja diastolisen valtimopaineen aleneminen havaittiin riippumatta siitä, oliko potilas makuullaan vai seisaallaan.

Kerta-annoksen jälkeen verenpainetta alentava vaikutus on suurimmillaan 4–6 tunnin kuluttua ja vaikutus kestää 24 tunnin ajan.

Kun annoksen antamisesta on kulunut 24 tuntia, ACE:n estovaikutus on vielä huomattava, noin 80 %.

Vasteen saavilla potilailla normaali verenpaine saavutetaan kuukauden kuluttua ja vaikutus säilyy eikä toleranssia lääkeaineelle kehity.

Hoidon lopettamisesta ei seuraa rebound-ilmiötä verenpaineeseen.

Perindopriilillä on verisuonia laajentavia ominaisuuksia ja se palauttaa päävaltimorungon kimmoisuutta, korjaa valtimoiden resistenssin histomorfologisia muutoksia ja vähentää vasemman kammion hypertrofiaa. Tiatsididureetin lisääminen lääkitykseen tarvittaessa saa aikaan suuremman vaikutuksen kuin käytettäessä lääkeaineita erikseen.

ACE:n estäjän ja tiatsididiureetin yhdistelmä vähentää pelkän diureetin käyttöön liittyvää hypokalemian riskiä.

### *Indapamidi*

Monoterapiana annetun indapamidin verenpainetta alentava vaikutus kestää 24 tuntia. Tämä vaikutus ilmenee annoksilla, joilla diureettiset ominaisuudet ovat hyvin pieniä.

Sen verenpainetta alentava vaikutus on suhteessa valtimoissa ilmenevään komplianssiin sekä kokonaisresistenssin vähenemiseen ja pikkuvaltimoiden ääreissuonten resistenssin vähenemiseen.

Indapamidi vähentää vasemman kammion hypertrofiaa.

Kun tiatsididiureetin ja tiatsidisukuisen diureetin annos ylitetään, verenpainetta alentava vaikutus saavuttaa tasannevaiheen, kun taas haittavaikutukset lisääntyvät entisestään. Jos hoito on tehoton, annosta ei saa suurentaa.

Lisäksi on osoitettu, että verenpainetautia sairastaville annettu lyhytkestoinen, keskipitkä ja pitkäkestoinen indapamidihoito:

- ei vaikuta rasva-aineenvaihduntaan triglyseridien, LDL-kolesterolin ja HDL-kolesterolin osalta
- ei vaikuta hiilihydraattineenvaihduntaan edes diabetesta sairastavilla verenpainetautipotilailla.

### *Amlodipiini*

Amlodipiini alentaa verenpainetta relaksoimalla suoraan verisuonten sileää lihaksistoa. Mekanismissa, 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 arterioliinien laajennus sekä normaalilla että iskeemisellä alueella. Dilataatio parantaa sydänlihaksen hapensaantia, jos potilaalla on sepelvaltimon spasmi (Prinzmetal tai variantti angina).

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.

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

### Kliininen teho ja turvallisuus

Triplixam-valmisteella ei ole tehty sairastavuutta ja kuolleisuutta koskevia tutkimuksia.

### *Perindopriili/indapamidi*

PICXEL-tutkimus oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, vaikuttavalla aineella kontrolloitu monikeskustutkimus, jossa arvioitiin ultraäänikardiografian avulla perindopriilin ja indapamidin yhdistelmän vaikutusta vasemman sydänkammion hypertrofiaan yksinään käytettyyn enalapriiliin verrattuna.

Verenpainetautia sairastavat potilaat, joilla oli todettu vasemman sydänkammion hypertrofia (vasemman kammion massaindeksi (left ventricular mass index, LVMI) miehillä yli 120 g/m<sup>2</sup> ja naisilla yli 100 g/m<sup>2</sup>), satunnaistettiin PICXEL-tutkimuksessa joko 2 mg perindopriili tertbutyyliamiinia (vastaa 2,5 mg:aa perindopriiliarginiinia) ja 0,625 mg indapamidia yhdistelmänä tai 10 mg enalapriilia kerran vuorokaudessa yhden vuoden ajan saaneeseen hoitoryhmään. Annosta muutettiin verenpaine seurannan mukaan enintään annokseen 8 mg perindopriili tertbutyyliamiinia (vastaa 2,5 mg:aa perindopriiliarginiinia) ja 2,5 mg indapamidia yhdistelmänä tai 40 mg enalapriilia vuorokaudessa. Potilaista vain 34 % jatkoi hoitoa annoksella 2 mg perindopriili tertbutyyliamiinia (vastaa 2,5 mg:aa perindopriiliarginiinia) ja 0,625 mg indapamidia (verrattuna 20 %:iin 10 mg:n enalapriiliannoksia saaneista).

Hoidon päättyessä vasemman sydänkammion painoindeksi oli pienentynyt huomattavasti enemmän perindopriilin ja indapamidin yhdistelmää saaneessa ryhmässä (-10,1 g/m<sup>2</sup>) kuin enalapriilia saaneessa ryhmässä (-1,1 g/m<sup>2</sup>) kaikissa satunnaistetuissa potilasjoukoissa. Vasemman sydänkammion painoindeksin muutoksen ero ryhmien välillä oli -8,3 (luottamusväli 95 % (-11,5, -5,0), p < 0,0001).

Suuremmilla perindopriili/indapamidiannoksilla saavutettiin parempi vaikutus vasemman kammion painoindeksiin kuin hyväksytyillä annoksilla (perindopriili/indapamidi 2,5 mg/0,625 mg ja perindopriili/indapamidi 5 mg/1,25 mg).

Verenpaineen osalta eri hoitoryhmiin satunnaistettujen potilasjoukkojen välisen keskimääräisen eron arvioitiin olevan systolisessa verenpaineessa -5,8 mmHg (luottamusväli 95 % (-7,9, -3,7),  $p < 0,0001$ ) ja diastolisessa verenpaineessa -2,3 mmHg (luottamusväli 95 % (-3,6, -0,9),  $p = 0,0004$ ), jolloin muutos oli suurempi perindopriilin ja indapamidin yhdistelmää saaneessa ryhmässä.

ADVANCE-tutkimus oli kansainvälinen, satunnaistettu, 2x2 yhdistelykoeasetelmalla (factorial design) toteutettu monikeskustutkimus, jossa oli tarkoitus selvittää perindopriilia ja indapamidia sisältävällä yhdistelmävalmisteella aikaan saadun verenpaineen alenemisen hyötyjä tyyppin 2 diabetesta sairastavien potilaiden vakaviin makrovaskulaari- tai mikrovaskulaaritapahtumiin. Tutkimuksessa tavanomaiseen käytössä olevaan hoitoon tai pitkävaikutteiseen gliklatsidiin lisättyä perindopriilia ja indapamidia sisältävää yhdistelmävalmistetta (kaksoissokkoutettu vertailu) verrattiin lumevalmisteeseen intensiivisen glukoosipitoisuuskontrollistrategian (HbA1c:n kohdepitoisuus 6,5 % tai alempi) ja tavanomaisen glukoosikontrollin (PROBE [Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation] -koeasetelmalla) perusteella.

Ensisijainen päätetapahtuma oli vakavien makrovaskulaaritapahtumien (kardiovaskulaarikuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti, kuolemaan johtamaton aivohalvaus) ja mikrovaskulaaritapahtumien (nefropatian ilmaantuminen tai aiemman nefropatian paheneminen ja silmänsairaus) yhdistelmä.

Tutkimuksessa oli mukana yhteensä 11 140 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta (keskiarvot: ikä 66 vuotta, BMI 28 kg/m<sup>2</sup>, aika diabetekseen sairastumisesta 8 vuotta, HbA1c 7,5 % ja systolinen/diastolinen verenpaine 145/81 mmHg). Näistä potilaista 83 %:lla oli verenpainetauti ja 32 %:lla oli aiemmin esiintynyt makrovaskulaaritauti ja 10 %:lla mikrovaskulaaritauti, ja 27 %:lla oli mikroalbuminuria. Samanaikaisia lääkehoitoja potilailla olivat verenpainelääkkeet (75 %), veren lipidipitoisuutta pienentävät lääkkeet (35 %, pääasiassa statiineja käytti 28 %), asetyylisalisyylihappo tai muut verihiutaleiden estäjähoidot (47 %). Potilaat siirrettiin 6 viikon avoimen aloitusjakson (perindopriilin ja indapamidin yhdistelmä ja tavanomainen glukoosipitoisuutta pienentävä lääkehoito) jälkeen satunnaistetusti joko lumehoitoon ( $n = 5 571$ ) tai perindopriilin ja indapamidin yhdistelmähoitoon ( $n = 5 569$ ).

Kun seuranta-jakso oli kestänyt keskimäärin 4,3 vuotta, perindopriilin ja indapamidin yhdistelmällä annettu hoito oli vähentänyt ensisijaisen päätetapahtuman suhteellista riskiä 9 % (95 %:n luottamusväli [0,828, 0,996],  $p = 0,041$ ).

Hyöty perustuu kokonaiskuolleisuuden suhteellisen riskin merkitsevään vähenemiseen 14 %:lla (95 %:n luottamusväli [0,75, 0,98],  $p = 0,025$ ). Lisäksi kardiovaskulaarikuolleisuus pieneni 18 %:lla (95 %:n luottamusväli [0,68, 0,98],  $p = 0,027$ ) ja kaikentyyppisten munuaistapahtumien riski väheni 21%:lla (95 %:n luottamusväli [0,74, 0,86],  $p < 0,001$ ) perindopriilin ja indapamidin yhdistelmää saaneessa ryhmässä verrattuna lumehoitoa saaneeseen ryhmään.

Selvityksen kohteena olleessa verenpainepotilaiden osajoukossa yhdistetty vakavien makrovaskulaari- ja mikrovaskulaaritapahtumien suhteellinen riski pieneni perindopriilin ja indapamidin yhdistelmää saaneessa ryhmässä 9 % verrattuna lumeryhmään (95 %:n luottamusväli [0,82, 1,00],  $p = 0,052$ ).

Myös kokonaiskuolleisuuden suhteellinen riski pieneni merkitsevästi 16 %:lla (95 %:n luottamusväli [0,73, 0,97],  $p = 0,019$ ), kardiovaskulaarikuolleisuuden riski 20 %:lla (95 %:n luottamusväli [0,66, 0,97],  $p = 0,023$ ) ja kaikentyyppisten munuaistapahtumien riski 20 %:lla (95 %:n luottamusväli [0,73, 0,87],  $p < 0,001$ ) perindopriilin ja indapamidin yhdistelmää saaneessa ryhmässä verrattuna lumehoitoa saaneeseen ryhmään.

Verenpainetta alentavan hoidon hyödyt eivät olleet riippuvaisia intensiivisessä glukoosinhallintastrategiassa todetuista hyödyistä.

### *Amlodipiini*

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu sairastuvuus-kuolleisuustutkimus ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) tehtiin potilailla, joilla oli lievästi tai kohtalaisesti kohonnut verenpaine. Tutkimuksessa vertailtiin uudempia lääkehoitoja: amlodipiini 2,5–10 mg/vrk (kalsiumkanavan salpaaja) tai lisinopriili 10–40 mg/vrk (ACE:n estäjä) ensilinjan hoitona verrattuna hoitoon tiatsididiureetti klooritalidonilla 12,5–25 mg/vrk.

Tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 33 357 vähintään 55-vuotiasta verenpainepotilasta, joita seurattiin keskimäärin 4,9 vuotta. Potilailla oli lisäksi vähintään yksi muu sepelvaltimotaudin riskiä lisäävä tekijä,



kuten aiempi sydäninfarkti tai aivohalvaus (> 6 kk ennen tutkimukseen osallistumista) tai viitteet jostakin muusta ateroskleroottisesta sydän- ja verisuonitaudista (yhteensä 51,5 %); tyypin 2 diabetes (36,1 %); HDL-kolesteroli < 0,90 mmol/l (11,6 %); EKG:llä tai kaikukardiografialla diagnosoitu sydämen vasemman kammion hypertrofia (20,9 %) tai tupakointitottumus tutkimushetkellä (21,9 %).

Ensisijainen päätetapahtuma oli kuolemaan johtaneen sepelvaltimotaudin ja ei-kuolemaan johtaneen sydäninfarktin yhdistelmä. Ensisijaisen päätetapahtuman osalta merkitsevää eroa ei havaittu amlodipiiniin perustuvan ja klooritalidoniin perustuvan hoidon välillä: suhteellinen riski 0,98 (luottamusväli 95 % [0,90–1,07],  $p = 0,65$ ). Toissijaisista päätetapahtumista sydämen vajaatoiminnan esiintyvyys (osa yhdistetystä sydän- ja verisuonitaudin päätetapahtumasta) oli merkitsevästi suurempi amlodipiiniryhmässä 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],  $p = 0,20$ ).

*Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesta koskevat kliiniset 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.

*Pediatriset potilaat*

Triplixam-hoidosta lapsilla ei ole tietoja saatavissa.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Triplixam-hoidon käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien verenpaineen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokineetiikka

*Triplixam*

Perindopriilin/indapamidin ja amlodipiinin samanaikainen anto ei muuta niiden farmakokineettisiä ominaisuuksia verrattuna siihen, jos ne annetaan erikseen.

*Perindopriili*

Imeytyminen ja biologinen hyötyosuus

Suun kautta annettuna perindopriili imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus saavutetaan tunnin kuluessa (perindopriili on aihiolääke ja perindopriilaatti on aktiivinen metaboliitti). Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on yksi tunti. Koska ruoka vähentää perindopriilin muuntumista perindopriilaatiksi ja siten

hyötyosuutta, perindopriiliarginiini tulisi ottaa kerran vuorokaudessa suun kautta otettavana kerta-annoksena ennen aamiaista.

#### Jakautuminen

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

#### Biotransformaatio

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.

#### Eliminaatio

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

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Perindopriiliannoksen ja plasman altistuksen välisen suhteen on osoitettu olevan suora.

#### Erityisryhmät

- *Iäkkäät*: Perindopriilaatin eliminaatio on heikentynyt vanhuksilla sekä sydämen tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.
- *Munuaisten vajaatoiminta*: Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä kehoitetaan sovittamaan annostus vajaatoiminnan vaikeusasteen (kreatiniinipuhdistuman) mukaan.
- *Dialyysihoito*: Perindopriilaatin puhdistuma on 70 ml/min.
- *Kirroosipotilaat*: Maksakirroosi vaikuttaa perindopriilin farmakokinetikkaan: kantamolekyylin maksapuhdistuma on vähentynyt puoleen. Muodostuvan perindopriilaatin määrä ei kuitenkaan vähene, ja sen vuoksi annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Indapamidi

##### Imeytyminen

Indapamidi imeytyy ruoansulatuskanavasta nopeasti ja täydellisesti. Ihmisellä plasman huippupitoisuus saavutetaan noin tunnin kuluttua valmisteen ottamisesta suun kautta.

##### Jakautuminen

Plasmassa proteiiniin sitoutuu 79 %.

##### Metabolia ja eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika on 14–24 tuntia (keskiarvo 18 tuntia). Toistuvasta annosta ei seuraa lääkeaineen kertymistä elimistöön.

Lääkeaine eliminoituu pääasiassa virtsan (70 % annoksesta) ja ulosteiden (22 %) kautta vaikuttamattomina metaboliitteina.

##### Erityispotilasryhmät

Farmakokineettiset ominaisuudet eivät muutu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla.

#### Amlodipiini

##### Imeytyminen ja biologinen hyötyosuus

Terapeuttisina annoksina amlodipiini imeytyy hyvin ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 6–12 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 64–80 %.

Ruoka ei vaikuta amlodipiinin biologiseen hyötyosuuteen.

##### Jakautuminen

Amlodipiinin jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta amlodipiinista on sitoutunut plasman proteiineihin.

### Biotransformaatio

Amlodipiini metaboloituu suuressa määrin maksassa inaktiiviksi metaboliiteikseen, ja 10 % erittyy kanta-aineena ja 60 % metaboliitteina virtsaan.

### Eliminaatio

Terminaalisen eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 35–50 tuntia ja on kerran päivässä tapahtuvassa annossa yhdenmukainen.

### Erytispotilasryhmät

- Käyttö iäkkäillä: Amlodipiinin huippupitoisuuksien saavuttamiseen plasmassa kuluu yhtä kauan aikaa sekä iäkkäitä että nuoria tutkimushenkilöitä lääkittäessä. Potilaan ikääntyessä amlodipiinin puhdistuma pyrkii pienemään, 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.
- Käyttö maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille: 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- tai naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt. Karsinogeenisuutta ei ole havaittu pitkäaikaisissa tutkimuksissa rotilla ja hiirillä.

### *Indapamidi*

Suurimmat eri eläinlajeille oraalisesti annetut annokset (40–8 000 kertaa hoitoannoksia suuremmat) ovat osoittaneet indapamidin diureettisten vaikutusten voimistuvan. Akuuttia toksisuutta selvittämissä kokeissa, joissa indapamidia on annettu laskimoon tai vatsaonteloon, tärkeimmät myrkytysoireet ovat liittyneet indapamidin farmakologisiin vaikutuksiin, kuten hengityksen hidastuminen ja perifeerinen vasodilataatio. Indapamidilla tehtyjen mutageenisuus- ja karsinogeenisuustutkimusten tulokset ovat osoittautuneet negatiivisiksi.

Rotilla, hiirillä ja kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei ole ilmennyt alkiotoksisia tai teratogeenisiä vaikutuksia.

Uros- tai naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt.

### *Perindopriili/indapamidi*

Perindopriilin ja indapamidin yhdistelmän toksisuus on hieman suurempi kuin sen vaikuttavien aineiden. Munuaisvaikutukset eivät näytä voimistuvan rotilla. Lääkeaineyhdistelmä aiheuttaa kuitenkin ruoansulatuskanavan haittoja koirille ja emoon kohdistuvat toksiset vaikutukset näyttävät voimistuvan rotilla (perindopriiliin verrattuna).

Nämä haittavaikutukset esiintyvät kuitenkin annoksilla, joiden turvallisuusmarginaali on hyvin huomattava verrattuna käytettyihin terapeuttisiin annoksiin.

Perindopriilillä ja indapamidilla erikseen tehdyt prekliiniset tutkimukset eivät osoittaneet genotoksisia, karsinogeenisiä eikä teratogeenisiä vaikutuksia.

### *Amlodipiini*

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.

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 siittiötilheyden sekä kypsien esisiittiöiden ja Sertolin solujen määrän todettiin vähentyneen.

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**

#### *Tablettiydin*

Kalsiumkarbonaattitärkkelysyhdiste: kalsiumkarbonaatti 90 %, esigelatinoitu maissitärkkelys 10 %

Mikrokiteinen selluloosa (E 460)

Kroskarmelloosinatrium (E 468)

Magnesiumstearaatti (E 572)

Kolloidinen vedetön piidioksidi

Esigelatinoitu tärkkelys

#### *Kalvopäällyste*

Glyseroli (E 422)

Hypromelloosi 6mPa.s (E 464)

Makrogoli 6000

Magnesiumstearaatti (E 572)

Titaanidioksidi (E 171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

28 ja 30 kalvopäällysteistä tablettia sisältävän purkin avaamisen jälkeinen säilyvyys on 30 vuorokautta.

100 kalvopäällysteistä tablettia sisältävän purkin avaamisen jälkeinen säilyvyys on 100 vuorokautta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

10, 28 tai 30 kalvopäällysteistä tablettia polypropeenissä tablettipurkissa, jossa on pientiheyspolyeteenistä valmistettu annostelua helpottava välikansi ja pientiheyspolyeteenisuljin, joka sisältää kuivausainetta.

100 kalvopäällysteistä tablettia suurtiheyspolyeteenipurkissa, jossa on polypropeenituljin, joka sisältää kuivausainetta.

Pakkaus sisältää 10, 28, 30, 60 (kaksi 30 tabletin purkkia), 84 (kolme 28 tabletin purkkia), 90 (kolme 30 tabletin purkkia), 100, 120 tablettia (neljä 30 tabletin purkkia), 500 tablettia (viisi 100 tabletin purkkia).

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 NUMEROT**

5 mg/1,25 mg/5 mg: 30887  
5 mg/1,25 mg/10 mg: 30888  
10 mg/2,5 mg/5 mg: 30889  
10 mg/2,5 mg/10 mg: 30890

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.04.2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

05.05.2023

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg filmdragerade tabletter  
Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg filmdragerade tabletter  
Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg filmdragerade tabletter  
Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 3,395 mg perindopril, vilket motsvarar 5 mg perindoprilarginin, 1,25 mg indapamid och 6,935 mg amlodipinbesilat, vilket motsvarar 5 mg amlodipin.

Varje filmdragerad tablett innehåller 3,395 mg perindopril, vilket motsvarar 5 mg perindoprilarginin, 1,25 mg indapamid och 13,870 mg amlodipinbesilat, vilket motsvarar 10 mg amlodipin.



Varje filmdragerad tablett innehåller 6,790 mg perindopril, vilket motsvarar 10 mg perindoprilarginin, 2,5 mg indapamid och 6,935 mg amlodipinbesilat, vilket motsvarar 5 mg amlodipin.



Varje filmdragerad tablett innehåller 6,790 mg perindopril, vilket motsvarar 10 mg perindoprilarginin, 2,5 mg indapamid och 13,870 mg amlodipinbesilat, vilket motsvarar 10 mg amlodipin.



För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.



## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Triplixam 5/1,25/5 mg: vit, avlång, filmdragerad tablett 9,75 mm lång och 5,16 mm bred, graverad med  på den ena sidan och  på den andra sidan.

Triplixam 5/1,25/10 mg: vit, avlång, filmdragerad tablett, 10,7 mm lång och 5,66 mm bred, graverad med  på den ena sidan och  på den andra sidan.

Triplixam 10/2,5/5 mg: vit, avlång, filmdragerad tablett, 11,5 mm lång och 6,09 mm bred, graverad med  på den ena sidan och  på den andra sidan.

Triplixam 10/2,5/10 mg: vit, avlång, filmdragerad tablett, 12,2 mm lång och 6,46 mm bred, graverad med  på den ena sidan och  på den andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Triplixam är indicerat som substitutionsterapi för behandling av essentiell hypertoni hos patienter som redan är adekvat kontrollerade med en fast doskombination av perindopril och indapamid samt amlodipin, taget vid samma dosnivå.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

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

Den fasta doskombinationen är inte lämplig för initial behandling.

Om ändring av dosering krävs ska titrering utföras med de enskilda komponenterna.

#### Särskilda patientgrupper

*Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4)*

Behandlingen är kontraindicerad vid svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min).

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–60 ml/min) är Triplixam kontraindicerat vid doserna 10 mg/2,5 mg/5 mg och 10 mg/2,5 mg/10 mg. Det rekommenderas att behandlingen påbörjas med lämplig dosering av den fria kombinationen.

Vanlig medicinsk uppföljning bör inkludera frekvent övervakning av kreatinin- och kaliumnivåer. Samtidig användning av perindopril med aliskiren är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se avsnitt 4.3).

*Nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2)*

Triplixam är kontraindicerad vid svårt nedsatt leverfunktion.

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion ska Triplixam administreras med försiktighet, eftersom doseringsrekommendationer för amlodipin inte har fastställts hos dessa patienter.

*Äldre (se avsnitt 4.4)*

Elimineringen av perindoprilat är nedsatt hos äldre (se avsnitt 5.2).

Äldre kan behandlas med Triplixam i enlighet med njurfunktionen (se avsnitt 4.3).

*Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Triplixam för barn och ungdomar har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringsätt

Oral användning.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Dialyspatienter
- Patienter med obehandlad dekompenenserad hjärtsvikt
- Svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 30 ml/min)
- Måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 60 ml/min) för Triplixam-doser som innehåller en kombination av 10 mg/2,5 mg perindopril/indapamid (dvs. Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg och 10 mg/2,5 mg/10 mg)
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna, mot andra sulfonamider, mot dihydropyridinderivat, mot någon annan ACE hämmare eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Angioödem (Quinckes ödem) i samband med tidigare behandling med ACE-hämmare (se avsnitt 4.4)
- Ärftligt eller idiopatiskt angioödem
- Andra och tredje trimestern av graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- Hepatisk encefalopati
- Svårt nedsatt leverfunktion
- Hypokalemi
- Svår hypotoni
- Chock inklusive kardiogen chock
- Utflödes hinder i vänster kammare (t.ex. höggradig aortastenosis)
- Hemodynamiskt instabil hjärtsvikt efter akut hjärtinfarkt.
- Samtidig användning av Triplixam 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. Triplixam 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).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

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

## Varningar

### Litium

Kombination av litium med perindopril/indapamid rekommenderas vanligtvis inte (se avsnitt 4.5).

### 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.

### Kaliumsparande läkemedel, kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltsubstitut

Kombination av perindopril och kaliumsparande läkemedel, kaliumtillskott eller kaliuminnehållande saltsubstitut rekommenderas i allmänhet inte (se avsnitt 4.5).

### 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 kärlsjukdom, 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) (se avsnitt 4.8).

### 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 serumkreatinin, till och med hos patienter med unilaterala njurartärstenos.

### Överkänslighet/angioödem

Angioödem i ansikte, extremiteter, läppar, tunga, glottis och/eller larynx har i sällsynta fall rapporterats hos patienter behandlade med ACE-hämmare, inklusive perindopril. Detta kan inträffa när som helst under behandlingen. I sådana fall skall behandling med perindopril omedelbart avbrytas och lämplig övervakning inledas för att säkerställa fullständig tillbakagång av symtomen innan patienten skrivs ut. 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 symtomen.

Angioödem sammankopplade med larynxödem kan vara livshotande. När tunga, glottis eller larynx är involverade och medför risk för luftvägsobstruktion, ska lämplig behandling omgående ges. Detta kan inkludera subkutan administrering av adrenalinlösning 1:1000 (0,3 ml till 0,5 ml) och/eller upprätthållande av fria luftvägar.

Svarta patienter som får ACE-hämmare har rapporterats ha en högre incidens av angioödem jämfört med icke svarta.

Patienter med en anamnes av angioödem utan relation till ACE-hämmarbehandling kan utgöra en riskgrupp för angioödem om de får 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 ACE-hämmare och uppvisar buksmärtor.

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 desensibilisering

Det finns enstaka rapporter om patienter som fått långvariga, livshotande anafylaktoida reaktioner vid användning av ACE-hämmare under desensibiliseringsbehandling med gift från hymenoptera (bin, getingar). ACE-hämmare ska användas med försiktighet till allergiska patienter som genomgår desensibilisering och undvikas hos patienter som genomgår desensibilisering med gift. Dessa reaktioner kan dock undvikas genom tillfälligt utsättande av ACE-hämmaren i minst 24 timmar före behandlingen för de patienter som behöver både ACE-hämmare och desensibilisering.

#### 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.

#### Hemodialyspatienter

Anafylaktoida reaktioner har rapporterats hos patienter som dialyserats med högpermeabla dialysmembran (t.ex. AN 69®) och samtidigt behandlats med en ACE-hämmare. För dessa patienter bör man överväga att använda ett annat dialysmembran eller en annan klass av antihypertensiva medel.

#### 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 blodtryckssänkande 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).

#### Hepatisk encefalopati

Om leverfunktionen är nedsatt kan tiaziddiuretika och tiazidbesläktade diuretika orsaka hepatisk encefalopati som kan utvecklas till leverkoma, särskilt vid störningar i elektrolytbalansen. Administrering av diuretikumet måste stoppas omedelbart om detta inträffar.

#### Ljusöverkänslighet

Fall av ljusöverkänslighetsreaktioner har rapporterats med tiazider och tiazidbesläktade diuretika (se avsnitt 4.8). Om en ljusöverkänslighetsreaktion inträffar under behandlingen rekommenderas det att behandlingen avbryts. Om återinsättande av diuretikumet anses nödvändigt, rekommenderas det att utsatta områden skyddas mot sol eller artificiellt UVA-ljus.

## Försiktighetsåtgärder vid användning

### Njurfunktion

- Behandlingen är kontraindicerad vid svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).
- Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 60 ml/min) är behandling med Triplixam-doser som innehåller en kombination av 10 mg/2,5 mg perindopril/indapamid (dvs. Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg och 10 mg/2,5 mg/10 mg) kontraindicerad.
- Hos hypertoni-patienter utan befintlig uppenbar njurskada och för vilka njurblodprov indikerar funktionell njurfunktionsnedsättning, ska behandlingen avbrytas och eventuellt återupptas antingen med en låg dos eller med endast en av de aktiva substanserna.  
Hos dessa patienter bör vanlig medicinsk uppföljning inkludera frekvent övervakning av kalium och kreatinin: efter två veckors behandling och därefter varannan månad vid underhållsbehandling. Njursvikt har rapporterats främst hos patienter med svår hjärtsvikt eller underliggande njursvikt inklusive njurartärstenos.  
Användning av detta läkemedel rekommenderas vanligtvis inte om patienten har bilateral njurartärstenos eller bara en fungerande njure.
- Risk för arteriell hypotoni och/eller nedsatt njurfunktion (vid hjärtsvikt, vätske- och elektrolytbrist etc.): Signifikant stimulering av renin-angiotensin-aldosteronsystemet har observerats med perindopril särskilt vid signifikant vätske- och elektrolytbrist (kost med strikt natriumbegränsning eller långvarig behandling med diuretikum), hos patienter med initialt lågt blodtryck, njurartärstenos, kongestiv hjärtsvikt eller levercirrhos med ödem och ascites.  
Blockeringen av detta system med en ACE-hämmare kan därför orsaka, särskilt vid tidpunkten för den första administreringen och under de första två veckorna under behandling, ett plötsligt blodtrycksfall och/eller en ökning av kreatinin i plasma vilket tyder på funktionell njurfunktionsnedsättning. Tillståndet är sällsynt, men kan ibland inträffa akut, och med en varierande tid till debut.  
I sådana fall ska behandlingen påbörjas med en lägre dos och ökas gradvis. Hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom kan ett kraftigt blodtrycksfall leda till hjärtinfarkt eller cerebrovaskulär händelse.
- Tiaziddiuretika och tiazidbesläktade diuretika ger full effekt endast när njurfunktionen är normal eller endast lätt nedsatt (kreatininkoncentration under ca 25 mg/l, dvs. 220 mikromol/l hos vuxna). Hos äldre ska värdet av plasmakreatininnivåerna justeras efter patientens ålder, vikt och kön.  
Diuretika kan i början av behandling orsaka hypovolemi på grund av förlust av vatten och natrium, vilket orsakar en minskning av glomerulär filtration. Detta kan leda till en ökning av blodurea och kreatinin. Denna övergående funktionella njurinsufficiens har ingen negativ effekt hos patienter med normal njurfunktion, men kan förvärra befintlig njurinsufficiens.
- Amlodipin kan användas i normala doser hos patienter med nedsatt njurfunktion. Förändringar av koncentrationen av amlodipin i plasma har inte samband med graden av nedsatt njurfunktion.
- Effekten av kombinationen i Triplixam har inte studerats hos patienter med njurfunktionsstörningar. Hos patienter med nedsatt njurfunktion ska Triplixam användas i motsvarande doser som när de enskilda komponenterna tas separat.

### Hypotoni och vätske- och natriumförlust

- Risk för plötslig hypotoni föreligger vid befintlig natriumbrist (särskilt hos patienter med njurartärstenos). Systematisk övervakning ska därför utföras med avseende på kliniska tecken på vätske- och elektrolytförlust, vilka kan uppkomma vid episoder av diarré eller kräkningar. Regelbunden övervakning av plasmaelektrolyter ska utföras hos sådana patienter.  
Vid signifikant hypotoni kan intravenös infusion av isoton saltlösning vara nödvändig.  
Övergående hypotoni är inte en kontraindikation för fortsatt behandling. När blodvolym och blodtryck är på en tillfredställande nivå igen kan behandlingen återupptas antingen med en lägre dos eller med endast en av de aktiva substanserna.
- Minskningen av natriumkoncentrationen kan till en början vara asymtomatisk och regelbunden övervakning är därför nödvändig. Äldre och cirrotiska patienter ska övervakas mer frekvent (se avsnitt 4.8 och 4.9).  
Alla diuretika kan orsaka hyponatremi, vilket ibland kan ha mycket allvarliga konsekvenser. Hyponatremi med hypovolemi kan orsaka dehydrering och ortostatisk hypotoni. Samtidig förlust av kloridjoner kan leda till sekundär kompensatorisk metabolisk alkalos: incidensen och svårighetsgraden av denna effekt är liten.

### Kaliumnivåer

- Kombination av indapamid med perindopril och amlodipin förhindrar inte uppkomsten av hypokalemi, särskilt inte hos diabetespatienter eller patienter med nedsatt njurfunktion. Liksom för alla antihypertensiva medel i kombination med ett diuretikum, ska kaliumnivåerna i plasma övervakas regelbundet.
- 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 hjärtdekompensation, 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).
- Kaliumbrist med hypokalemi är den viktigaste risken vid användning av tiaziddiuretika och tiazidbesläktade diuretika. Hypokalemi kan orsaka muskelstörningar. Fall av rabdomyolys har rapporterats, främst i samband med svår hypokalemi. Risken för utveckling av hypokalemi (< 3,4 mmol/l) måste förhindras hos vissa högriskgrupper inklusive äldre och/eller undernärda patienter, oavsett om de tar flera läkemedel eller inte, cirrotiska patienter med ödem och ascites samt patienter med kranskärslsjukdom och hjärtsvikt. I dessa situationer ökar hypokalemi hjärttoxiciteten hos digitalispreparat och risken för arytmier. Personer med långt QT-intervall är också i riskzonen, oavsett om förlängningen är medfödd eller iatrogen. Hypokalemi och bradykardi är predisponerande faktorer för uppkomst av svåra arytmier, i synnerhet potentiellt dödlig torsades de pointes. Mer frekvent övervakning av kaliumkoncentrationen i plasma är nödvändigt i alla situationer. Den första mätningen av kaliumkoncentrationen i plasma ska utföras under den första veckan efter behandlingsstart. Konstaterad hypokalemi måste korrigeras. Hypokalemi som konstateras i samband med låg magnesiumhalt i serum kan vara svårbehandlad såvida inte magnesiumhalten i serum korrigeras.

### Kalciumkoncentration

Tiaziddiuretika och tiazidbesläktade diuretika kan minska utsöndringen av kalcium i urinen och orsaka en lätt och övergående ökning av kalciumkoncentrationen i plasma. Påtaglig hyperkalcemi kan bero på tidigare oupptäckt hyperparatyreos. I dessa situationer ska behandlingen avbrytas innan paratyreoideafunktionen undersöks (se avsnitt 4.8).

### Magnesium i plasma

Tiazider och relaterade diuretika, däribland indapamid, har visats öka utsöndringen av magnesium via urinen, vilket kan leda till hypomagnesemi (se avsnitt 4.5 och 4.8).

### Renovaskulär hypertoni

Behandlingen av renovaskulär hypertoni är revaskularisering. ACE-hämmare kan dock vara fördelaktiga hos patienter med renovaskulär hypertoni som väntar på korrigerande operation eller när en sådan operation inte är möjlig.

Om Triplixam förskrivs till patienter med känd eller misstänkt njurartärstenos ska behandlingen inledas på sjukhus i låg dos och under övervakning av njurfunktion och kaliumnivåer. En del av dessa patienter har utvecklat funktionell njurfunktionsnedsättning som var reversibel vid avbrytande av behandling.

### Hosta

Torrhosta har rapporterats vid användning av ACE-hämmare. Karakteristiskt för hostan är att den är ihållande och upphör vid utsättande av behandlingen. Hosta till följd av behandling med ACE-hämmare bör beaktas som en tänkbar differentialdiagnos vid hosta. Om behandling med en ACE-hämmare fortfarande är att föredra, kan fortsatt behandling övervägas.

### Ateroskleros

Det föreligger en risk för hypotoni hos alla patienter, men särskild försiktighet ska iaktas hos patienter med ischemisk hjärtsjukdom eller cerebrovaskulär insufficiens. Hos dessa patienter ska behandlingen påbörjas med en låg dos.

### Hypertensiv kris

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

### Hjärtsvikt/svårt 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. Kalciumkanalblockerare, inklusive amlodipin, ska användas med försiktighet hos patienter med kongestiv hjärtsvikt, eftersom de kan öka risken för framtida kardiovaskulära händelser och mortalitet. Hos patienter med svår hjärtsvikt (grad IV) ska behandlingen inledas under medicinsk övervakning med en reducerad initialdos. Behandling med betablockerare hos hypertoni-patienter med kranskärslsvikt ska inte avbrytas: ACE-hämmaren ska då läggas till betablockeraren.

### Aorta- eller mitralklaffstenos/hypertrof kardiomyopati

ACE-hämmare skall ges med försiktighet till patienter med hinder i utflödet från vänster kammare.

### Diabetespatienter

Behandling av patienter med insulinberoende diabetes mellitus (spontan tendens till ökade nivåer av kalium) ska inledas under medicinsk övervakning med en reducerad initialdos.

Hos diabetespatienter som behandlats med orala diabetesmedel eller insulin ska blodglukosnivån övervakas noggrant särskilt under den första månadens behandling med en ACE-hämmare.

Övervakning av blodglukos är viktigt hos patienter med diabetes, särskilt i närvaro av hypokalemi.

### Etniska skillnader

Perindopril är uppenbarligen, som andra ACE-hämmare, 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.

### Kirurgi/anestesi

ACE-hämmare kan orsaka hypotoni under anestesi, särskilt när anestesimedlet som ges är ett medel som kan orsaka blodtrycksfall.

Det rekommenderas därför att behandling med långverkande ACE-hämmare som perindopril om möjligt avbryts en dag före det kirurgiska ingreppet.

### Nedsatt leverfunktion

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-hämmarbehandling och följas upp medicinskt (se avsnitt 4.8).

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 iaktas, både vid initial behandling och dosökning. Långsam dositering och noggrann övervakning kan krävas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Effekten av kombinationen i Triplixam har inte studerats hos patienter med leverfunksionsstörningar. Med hänsyn till effekten av de enskilda komponenterna i denna kombination är Triplixam kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion, och försiktighet ska iaktas hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion.

#### Urinsyra

Benägenheten för giktanfall kan öka hos patienter med hyperurikemi.

#### Äldre

Njurfunktion och kaliumnivåer ska undersökas innan behandlingen påbörjas. Den initiala dosen justeras därefter efter blodtryckssvar, särskilt vid förekomst av vätske- och elektrolytbrist, för att undvika plötslig hypotoni.

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

#### Hjälpämne

##### Natriummängd

Triplixam innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

#### Koroidal effusion, akut myopi och sekundärt trångvinkelglaukom

Sulfonamider eller sulfonamidderivat kan orsaka en idiosynkratisk reaktion som resulterar i koroidal effusion med synfältsdefekt, övergående myopi och akut trångvinkelglaukom. Symtomen innefattar akut uppkomst av försämrad synskärpa eller ögonsmärta och uppträder vanligen inom några timmar till veckor efter behandlingsstart. Obehandlat akut trångvinkelglaukom kan leda till permanent synnedsättning. Den primära åtgärden är att avbryta behandlingen så snabbt som möjligt. Snabb medicinsk eller kirurgisk behandling kan behöva övervägas om det intraokulära trycket förblir okontrollerbart. Riskfaktorer för att utveckla akut trångvinkelglaukom kan innefatta sulfonamid- eller penicillinallergi i anamnesen.

#### Idrottare

Idrottare bör notera att detta läkemedel innehåller en läkemedelssubstans som kan ge ett positivt resultat i dopingtest.

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

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 Triplixam. 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 Triplixam med ovannämnda 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. polyakrylnitrilmembran) och LDL aferes 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

<b>Komponent</b>	<b>Känd interaktion med följande läkemedel</b>	<b>Interaktion med andra läkemedel</b>
perindopril / indapamid	Litium	Reversibla ökning av serumlitiumkoncentration och toxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av litium och ACE-hämmare. Samtidig användning av perindopril i kombination med indapamid och litium rekommenderas inte, men om kombinationen är nödvändig skall serumlitiumnivåerna övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).
perindopril	Aliskiren	Hos patienter som inte lider av diabetes eller nedsatt njurfunktion finns en risk för hyperkalemi, försämrad njurfunktion och ökad kardiovaskulär morbiditet och mortalitet (se avsnitt 4.4).
	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 (se avsnitt 4.4).
	Estramustin	Risk för flera biverkningar såsom angioneurotiskt ödem (angioödem).
	Kaliumsparande läkemedel (t.ex. triamteren, amilorid...), kalium (salter)	Hyperkalemi (eventuellt med dödlig utgång), särskilt i samband med nedsatt njurfunktion (additiv hyperkalemisk verkan). Kombination av perindopril med läkemedel som nämns i den vänstra kolumnen 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 avsnitt "Samtidig användning som kräver särskild försiktighet".
amlodipin	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.
	Grapefrukt eller grapefruktjuice	Biotillgängligheten kan öka hos vissa patienter och leda till större blodtryckssänkande effekt

*Samtidig användning som kräver särskild försiktighet*

<b>Komponent</b>	<b>Känd interaktion med följande läkemedel</b>	<b>Interaktion med andra läkemedel</b>
perindopril/ indapamid	Baklofen	Ökad blodtryckssänkande effekt. Övervaka blodtrycket och anpassa den blodtryckssänkande dosen vid behov.
	Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) (inklusive acetylsalicylsyra i hög dos)	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.
perindopril	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	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>I samtliga fall måste njurfunktionen (kreatininvärden) övervakas under de första veckorna av behandlingen med ACE-hämmare.</p>
	Kaliumsparande diuretika (eplerenon, spironolakton)	<p>Vid eplerenon- eller spironolaktondosermellan 12,5 mg och 50 mg per dag tillsammans med låga doser av ACE-hämmare:</p> <p>Vid behandling av patienter med klass II–IV hjärtsvikt (NYHA) med en ejektionsfraktion &lt;40 % och som tidigare behandlats med ACE-hämmare och loopdiuretika finns en risk för hyperkalemi (eventuellt med dödlig utgång), särskilt om forskrivningsrekommendationerna för denna kombination inte följs. Före initiering av kombinationen bör avsaknad av hyperkalemi och njursvikt kontrolleras.</p> <p>Noggrann övervakning av kalemi och kreatinemi rekommenderas en gång i veckan under den första behandlingsmånaden och därefter en gång per månad.</p>
indapamid	Läkemedel som orsakar torsades de pointes	<p>På grund av risken för hypokalemi ska indapamid användas med försiktighet vid kombination med läkemedel som kan inducera torsades de pointes såsom:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- klass Ia antiarytmika (t.ex. kinidin, hydrokinidin, disopyramid)</li> <li>- klass III antiarytmika (t.ex. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, bretylium)</li> <li>- vissa antipsykotiska medel: <ul style="list-style-type: none"> <li>fentiaziner (t.ex. klorpromazin, cyamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin)</li> <li>benzamider (t.ex. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid)</li> <li>butyrofenoner (t.ex. droperidol, haloperidol)</li> <li>övriga antipsykotiska medel (t.ex. pimozid)</li> <li>övriga substanser: (t.ex. bepridil, cisaprid, difemanil, erytromycin i.v., halofantrin, mizolastin, pentamidin, sparfloxacin, moxifloxacin, vinkamin i.v., metadon, astemizol, terfenadin).</li> </ul> </li> </ul> <p>Förebyggande och korrigerande av låga kaliumnivåer vid behov: QT-övervakning.</p>

<b>Komponent</b>	<b>Känd interaktion med följande läkemedel</b>	<b>Interaktion med andra läkemedel</b>
	Amfotericin B (i.v.), glukokortikoider (systemisk användning), tetrakosaktid, tarmstimulerande laxermedel	Ökad risk för hypokalemi (additiv effekt). Övervakning av kaliumkoncentrationen i plasma och korrigerande om nödvändigt. Ska beaktas särskilt vid samtidig behandling med hjärtglykosider. Använd icke-tarmstimulerande laxermedel.
	Hjärtglykosider	Hypokalemi och/eller hypomagnesemi predisponerar för de toxiska effekterna av digitalis. Övervakning av kalium- och magnesiumhalterna i plasma, liksom av EKG, rekommenderas samt att behandlingen justeras vid behov.
	Allopurinol	Samtidig behandling med indapamid kan öka incidensen av överkänslighetsreaktioner mot allopurinol.
amlodipin	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 öknings i 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 viss försiktighet*

<b>Komponent</b>	<b>Känd interaktion med följande läkemedel</b>	<b>Interaktion med andra läkemedel</b>
perindopril/ indapamid/ amlodipin	Imipraminliknande antidepressiva läkemedel (tricykliska), neuroleptika	Ökad blodtryckssänkande effekt och ökad risk för ortostatisk hypotoni (additiv effekt).
	andra antihypertensiva medel	Användning av andra antihypertensiva medel kan resultera i ytterligare blodtryckssänkande effekt.
	Kortikosteroider, tetrakosaktid	Minskad blodtryckssänkande effekt (ansamling av salt och vätska orsakad av kortikosteroider).
perindopril	Antihypertensiva medel och kärlvidgande medel	Samtidig användning av nitroglycerin och andra nitrater, eller andra kärlvidgande medel kan ytterligare reducera blodtrycket.
	Allopurinol, cytostatika eller immunsuppressiva läkemedel, systemiska kortikosteroider eller prokainamid	Samtidig användning av dessa läkemedel med ACE-hämmare kan leda till ökad risk för leukopeni.
	Anestesimedel	ACE-hämmare kan förstärka den hypotensiva effekten av vissa anestesimedel
	Diuretika (tiazid- eller loopdiuretika)	Tidigare behandling med diuretika i hög dos kan resultera i volymförlust och risk för hypotoni när behandling med perindopril påbörjas.
	Sympatomimetika	Sympatomimetika kan reducera ACE-hämmarens antihypertensiva effekt



<i>Komponent</i>	<i>Känd interaktion med följande läkemedel</i>	<i>Interaktion med andra läkemedel</i>
	Guld	Nitritoida reaktioner (med symptom som ansiktsrodnad, illamående, kräkningar och hypotoni) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter under behandling med injicerbart guld (natriumaurotiomalat) och samtidig ACE-hämmarbehandling inklusive perindopril.
indapamid	Metformin	Metformininducerad mjölksyraacidosis orsakad av eventuell funktionell njurfunktionsnedsättning kopplad till diuretika och särskilt loopdiuretika. Använd inte metformin om koncentrationen av kreatinin i plasma överstiger 15 mg/l (135 mikromol/l) hos män och 12 mg/l (110 mikromol/l) hos kvinnor.
	Joderade kontrastmedel	I samband med dehydrering orsakad av diuretika finns det en ökad risk för akut nedsatt njurfunktion, särskilt vid användning av höga doser av joderade kontrastmedel. Rehydrering före administrering av det joderade kontrastmedlet.
	Kalcium (salter) Ciklosporin	Risk för hyperkalcemi till följd av minskad utsöndring av kalcium i urinen. Risk för ökad kreatininkoncentration utan någon förändring i cirkulerande ciklosporinkoncentrationer, också utan salt- och vätskebrist.
amlodipin	Atorvastatin, digoxin eller warfarin	I kliniska interaktionsstudier påverkade inte amlodipin farmakokinetiken hos atorvastatin, digoxin eller warfarin.
	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.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

På grund av effekterna av de enskilda komponenterna i denna kombinationsprodukt på graviditet och amning rekommenderas Triplixam inte under graviditetens första trimester. Triplixam är kontraindicerat under graviditetens andra och tredje trimester.

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

##### Graviditet

##### *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 från och med 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).

### *Indapamid*

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av indapamid i gravida kvinnor. Långvarig exponering för tiazid under graviditetens tredje trimester kan minska moderns plasmavolym och uteroplacentalt blodflöde, vilket kan orsaka fetoplacental ischemi och tillväxthämning. Dessutom har sällsynta fall av hypoglykemi och trombocytopeni hos nyfödda rapporterats efter exponering nära förlossningen.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

### *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).

### Amning

Triplixam rekommenderas inte under amning.

### *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.

### *Indapamid*

Det finns inte tillräckligt med information om indapamid/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Överkänslighet mot sulfonamidderivat samt hypokalemi kan förekomma. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Indapamid är nära besläktat med tiaziddiuretika som har förknippats med minskad eller till och med hämrad mjölkutsöndring under amning.

### *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.

### Fertilitet

#### *Kopplat till perindopril och indapamid*

Reproduktionstoxikologiska studier visade inga effekter på fertilitet hos hon- eller hanrättor (se avsnitt 5.3). Det förväntas inga effekter på fertilitet hos människor.

## 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 Triplixam på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Perindopril och indapamid har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, men individuella reaktioner som beror på lågt blodtryck kan förekomma hos vissa patienter.

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. Detta kan resultera i att förmågan att framföra fordon eller att använda maskiner kan försämrans. Försiktighet rekommenderas, särskilt i början av behandlingen.

### 4.8 Biverkningar

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna med perindopril, indapamid och amlodipin som tagits separat är: hypokalemi, yrsel, huvudvärk, parestesier, somnolens, dysgeusi, synnedsättning, diplopi, tinnitus, vertigo, hjärtklappning, vallningar, hypotoni (och effekter relaterade till hypotoni), hosta, dyspné, gastrointestinala störningar (buksmärta, förstoppning, diarré, dyspepsi, illamående, kräkningar, förändrade tarmvanor), klåda, utslag, makulopapulärt utslag, muskelkramper, svullna fotleder, asteni, ödem och utmattning.

#### Tabell över biverkningar

Följande biverkningar har observerats under behandling med perindopril, indapamid eller amlodipin och ordnas under 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		
		Perindopril	Indapamid	Amlodipin
<b>Infektioner och infestationer</b>	Rinit	Mycket sällsynta	-	Mindre vanliga
<b>Endokrina systemet</b>	Inadekvat ADH-sekretion (SIADH)	Sällsynta	-	-
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	Eosinofili	Mindre vanliga*	-	-
	Agranulocytos (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta	-
	Aplastisk anemi	-	Mycket sällsynta	-
	Pancytopeni	Mycket sällsynta	-	-
	Leukopeni (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Neutropeni (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	-	-
	Hemolytisk anemi	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta	-
<b>Immunsystemet</b>	Trombocytopeni (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
<b>Metabolism och nutrition</b>	Överkänslighet	-	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
	Hypokalemi (se avsnitt 4.4)	-	Vanliga	-
	Hypoglykemi (se avsnitt 4.4 och 4.5)	Mindre vanliga*	-	-
	Hyperkalemi som är reversibel vid avbrott (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga*	-	-
	Hyponatremi (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga*	Mindre vanliga	-
	Hypokloremi	-	Sällsynta	-
	Hypomagnesemi	-	Sällsynta	-
	Hyperglykemi	-	-	Mycket sällsynta
	Hyperkalcemi	-	Mycket sällsynta	-

MedDRA-systemets organklassificering	Biverkningar	Frekvens		
		Perindopril	Indapamid	Amlodipin
Psykiska störningar	Sömlöshet	-	-	Mindre vanliga
	Humörsvängningar (inklusive ångest)	Mindre vanliga	-	Mindre vanliga
	Depression	Mindre vanliga*	-	Mindre vanliga
	Sömnstörningar	Mindre vanliga	-	-
	Förvirringstillstånd	Mycket sällsynta	-	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Vanliga	-	Vanliga
	Huvudvärk	Vanliga	Sällsynta	Vanliga
	Parestesier	Vanliga	Sällsynta	Mindre vanliga
	Somnolens	Mindre vanliga*	-	Vanliga
	Hypestesi	-	-	Mindre vanliga
	Dysgeusi	Vanliga	-	Mindre vanliga
	Tremor	-	-	Mindre vanliga
	Svimning	Mindre vanliga*	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga
	Hypertoni	-	-	Mycket sällsynta
	Perifer neuropati	-	-	Mycket sällsynta
	Extrapyramidal störning (extrapyramidalt syndrom)	-	-	Ingen känd frekvens
	Stroke, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	-	-
	Risk för uppkomst av hepatisk encefalopati i samband med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3 och 4.4)	-	Ingen känd frekvens	-
Ögon	Synnedstättning	Vanliga	Ingen känd frekvens	Vanliga
	Akut trångvinkelglaukom	-	Ingen känd frekvens	-
	Koroidal effusion	-	Ingen känd frekvens	-
	Diplopi	-	-	Vanliga
	Myopi	-	Ingen känd frekvens	-
	Dimsyn	-	Ingen känd frekvens	-
Öron och balansorgan	Tinnitus	Vanliga	-	Mindre vanliga
	Vertigo	Vanliga	Sällsynta	-
Hjärtat	Hjärtklappning	Mindre vanliga*	-	Vanliga
	Takykardi	Mindre vanliga*	-	-
	Angina pectoris (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	-	-
	Arytmi (inklusive bradykardi, ventrikulär takykardi och förmaksflimmer)	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta	Mindre vanliga
	Myokardinfarkt, möjligen sekundärt till kraftig hypotoni hos högriskpatienter (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	-	Mycket sällsynta
	Torsades de pointes (eventuellt fatal) (se avsnitt 4.4 och 4.5)	-	Ingen känd frekvens	-
Blodkärl	Rodnad	Sällsynta*	-	Vanliga
	Hypotoni (och effekter relaterade till hypotoni) (se avsnitt 4.4)	Vanliga	Mycket sällsynta	Mindre vanliga
	Vaskulit	Mindre vanliga*	-	Mycket sällsynta
	Raynauds fenomen	Ingen känd frekvens	-	-
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hosta (se avsnitt 4.4)	Vanliga	-	Mindre vanliga
	Dyspné	Vanliga	-	Vanliga
	Bronkialsjäm	Mindre vanliga	-	-
	Eosinofil pneumoni	Mycket sällsynta	-	-
Magtarmkanalen	Buksmärtor	Vanliga	-	Vanliga
	Förstoppning	Vanliga	Sällsynta	Vanliga
	Diarré	Vanliga	-	Vanliga
	Dyspepsi	Vanliga	-	Vanliga
	Illamående	Vanliga	Sällsynta	Vanliga
	Kräkning	Vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Muntorrhet	Mindre vanliga	Sällsynta	Mindre vanliga
	Förändrade tarmvanor	-	-	Vanliga

MedDRA-syste mets organklassificering	Biverkningar	Frekvens		
		Perindopril	Indapamid	Amlodipin
MedDRA-syste mets organklassificering	Gingival hyperplasi	-	-	Mycket sällsynta
	Pankreatit	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Gastrit	-	-	Mycket sällsynta
Lever och gallvägar	Hepatit (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens	Mycket sällsynta
	Gulsot	-	-	Mycket sällsynta
	Onormal leverfunktion	-	Mycket sällsynta	-
Hud och subkutan vävnad	Klåda	Vanliga	-	Mindre vanliga
	Utslag	Vanliga	-	Mindre vanliga
	Makulopapulära utslag	-	Vanliga	-
	Urtikaria (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Mindre vanliga
	Angioödem (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Alopeci	-	-	Mindre vanliga
	Purpura	-	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Hudmissfärgningar	-	-	Mindre vanliga
	Hyperhidros	Mindre vanliga	-	Mindre vanliga
	Exantem	-	-	Mindre vanliga
	Ljusöverkänslighetsreaktioner	Mindre vanliga*	Ingen känd frekvens (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta
	Förvärring av psoriasis	Sällsynta	-	-
	Pemfigoid	Mindre vanliga*	-	-
	Erytema multiforme	Mycket sällsynta	-	Mycket sällsynta
	Stevens-Johnsons syndrom	-	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
	Exfoliativ dermatit	-	-	Mycket sällsynta
	Toxisk epidermal nekrolys	-	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Quinckes ödem	-	-	Mycket sällsynta	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelspasmer	Vanliga	Ingen känd frekvens	Vanliga
	Svullna fotleder	-	-	Vanliga
	Artralgi	Mindre vanliga*	-	Mindre vanliga
	Muskelsvaghet	-	Ingen känd frekvens	-
	Myalgi	Mindre vanliga*	Ingen känd frekvens	Mindre vanliga
	Rabdomyolys	-	Ingen känd frekvens	-
	Ryggsmärta	-	-	Mindre vanliga
	Eventuell försämring av befintlig systemisk lupus erythematosus	-	Ingen känd frekvens	-
Njurar och urinvägar	Miktionsstörningar	-	-	Mindre vanliga
	Nokturi	-	-	Mindre vanliga
	Pollakisuri	-	-	Mindre vanliga
	Anuri/oliguri	Sällsynta*	-	-
	Akut njursvikt	Sällsynta	-	-
	Njurinsufficiens	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	-
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Erektionsstörning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Gynekomasti	-	-	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni	Vanliga	-	Vanliga
	Trötthet	-	Sällsynta	Vanliga
	Ödem	-	-	Mycket vanliga
	Bröstmärta	Mindre vanliga*	-	Mindre vanliga
	Smärta	-	-	Mindre vanliga
	Sjukdomskänsla	Mindre vanliga*	-	Mindre vanliga
	Perifert ödem	Mindre vanliga*	-	-
Feber	Mindre vanliga*	-	-	
Undersökningar	Viktökning	-	-	Mindre vanliga
	Viktninskning	-	-	Mindre vanliga
	Ökningar av blodurea	Mindre vanliga*	-	-
	Ökningar blodkreatinin	Mindre vanliga*	-	-
	Förhöjning av blodbilirubin	Sällsynta	-	-
	Förhöjning av leverenzymmer	Sällsynta	Ingen känd frekvens	Mycket sällsynta
	Nedgång av hemoglobin och hematokrit (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta	-	-

MedDRA-systemets organklassificering	Biverkningar	Frekvens		
		Perindopril	Indapamid	Amlodipin
	Förlängd QT-tid på elektrokardiogram (se avsnitt 4.4 och 4.5)	-	Ingen känd frekvens	-
	Ökad koncentration av glukos i blodet (se avsnitt 4.4)	-	Ingen känd frekvens	-
	Ökad koncentration av urinsyra i blodet (se avsnitt 4.4)	-	Ingen känd frekvens	-
<b>Skador och förgiftningar och behandlings- komplikationer</b>	Fall	Mindre vanliga*	-	-

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

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Under studier i fas II och III, där man jämfört indapamid 1,5 mg och 2,5 mg, visade en analys av kaliumhalten i plasma på en dosberoende effekt av indapamid:

– Indapamid 1,5 mg: kaliumhalt i plasma < 3,4 mmol/l iaktogs hos 10 % av patienterna och < 3,2 mmol/l hos 4 % av patienterna efter 4 till 6 veckors behandling. Efter 12 veckors behandling var den genomsnittliga minskningen av kaliumhalten i plasma 0,23 mmol/l.

– Indapamid 2,5 mg: kaliumhalt i plasma < 3,4 mmol/l iaktogs hos 25 % av patienterna och < 3,2 mmol/l hos 10 % av patienterna efter 4 till 6 veckors behandling. Efter 12 veckors behandling var den genomsnittliga minskningen av kaliumhalten i plasma 0,41 mmol/l.

#### 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 Triplixam hos människor.

#### *För kombinationen av perindopril/indapamid*

##### Symtom

Den mest troliga biverkningen vid en överdos är hypotoni, ibland förknippad med illamående, kräkningar, kramper, yrsel, sömnhet, mental förvirring och oliguri som kan utvecklas till anuri (på grund av hypovolemi). Störningar i salt- och vätskebalans (hyponatremi, hypokalemi) kan förekomma.

##### Behandling

Initiala åtgärder omfattar snabb eliminering av den intagna substansen genom magsköljning och/eller administrering av aktivt kol, följt av normalisering av vätske- och elektrolytbalansen på en specialiserad inrättning.

Om uttalad hypotoni uppstår ska patienten placeras i rygggläge med huvudet sänkt. Vid behov kan patienten ges intravenös infusion med isoton koksaltlösning eller någon annan volymersättning.

Perindoprilat, den aktiva formen av perindopril, är dialyserbart (se avsnitt 5.2).

#### *För amlodipin*

Erfarenhet av avsiktlig överdosering hos människor är 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.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ACE-hämmare, kombinationer. ACE-hämmare, kalciumantagonister och diuretika, ATC-kod: C09BX01

Triplixam är en kombination av tre antihypertensiva komponenter med kompletterande mekanismer för att kontrollera blodtrycket hos patienter med hypertoni. Perindoprilargininsalt är en ACE-hämmare, indapamid är ett klorsulfamoyldiuretikum och amlodipin är kalciumjonhämmare i dihydropyridingruppen. Triplixams farmakologiska egenskaper består av de separata egenskaperna för varje komponent. Dessutom skapar kombinationen av perindopril och indapamid en additiv, synergistisk effekt av de två blodtryckssänkande komponenterna.

#### Verkningsmekanism

##### *Perindopril*

Perindopril är en hämmare av angiotensinkonverterande enzym (ACE-hämmare) som konverterar angiotensin I till angiotensin II, en vasokonstriktor. Enzymet stimulerar dessutom utsöndringen av aldosteron från binjurebarken och stimulerar nedbrytningen av bradykinin, en vasodilaterande substans, till inaktiva heptapeptider.

Detta resulterar i:

- en reduktion av aldosteronsekretionen
- en ökning av plasmareninaktivitet på grund av att aldosteron inte längre utövar negativ feedback
- en minskning av det totala perifera motståndet, med primär effekt på vaskulaturen i muskler och njurar, utan ackumulering av salt och vätska i kroppen eller reflex takyardi vid långvarig behandling.

Den blodtryckssänkande effekten av perindopril ses också hos patienter med låga eller normala reninkoncentrationer.

Perindopril verkar genom sin aktiva metabolit, perindoprilat. De andra metaboliterna är inaktiva.

Perindopril reducerar hjärtats arbete:

- genom en vasodilaterande effekt på vener, troligen orsakad av förändringar i metabolismen av prostaglandiner: sänkning av preload
- genom en minskning av det totala perifera motståndet: sänkning av afterload.

Studier på patienter med hjärtsvikt har visat:

- sänkt vänster och höger ventrikulärt fyllnadstryck
- reducerat totalt perifert vasculärt motstånd
- ökad hjärtminutvolym och förbättrat hjärtindex
- ökning av lokalt muskelblodflöde.

Arbetsbelastningstest har också visat på förbättring.

### *Indapamid*

Indapamid är ett sulfonamidderivat med en indolring, farmakologiskt besläktad med tiaziddiuretika, som verkar genom att hämma reabsorptionen av natrium i det kortikala utspädande segmentet. Det ökar utsöndringen av natrium och klorid i urinen, och i mindre utsträckning även utsöndringen av kalium och magnesium, vilket resulterar i ökad urinproduktion och antihypertensiv effekt.

### *Amlodipin*

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

### Farmakodynamiska effekter

#### *Perindopril/indapamid*

Hos hypertensiva patienter, oavsett ålder, utövar kombinationen av perindopril/indapamid en dosberoende antihypertensiv effekt på diastoliskt och systoliskt arteriellt tryck både i ryggläge och i stående position. I kliniska prövningar gav samtidig administrering av perindopril och indapamid en synergistisk blodtryckssänkande effekt som var större än för de aktiva substanserna i monoterapi.

#### *Perindopril*

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.

Den antihypertensiva aktiviteten är maximal mellan 4 och 6 timmar efter en engångsdos och varar åtminstone 24 timmar.

Efter 24 timmar är graden av ACE-hämning fortfarande hög, ca 80 % av den maximala effekten.

I svarande patienter uppnås normalisering av blodtrycket inom en månad och består utan förekomst av takyfyaxi.

Avbrytande av behandling leder inte till någon reboundeffekt på blodtrycket.

Perindopril har kärllvidgande egenskaper och återställer elasticiteten hos större artärer, korrigerar histomorfometriska förändringar i resistensartärer och minskar vänsterkammarrhypotrofi.

Vid behov ger en adjuvant behandling med tiaziddiuretika additiv synergieffekt.

Kombinationen av en ACE-hämmare och en tiazid minskar risken för hypokalemi inducerad av diuretikabehandlingen.

#### *Indapamid*

Indapamid, som monoterapi, har en antihypertensiv effekt som kvarstår i 24 timmar. Denna effekt uppnås vid doser med minimala diuretiska effekter.

Den antihypertensiva effekten är proportionell mot förbättringen av arteriell compliance och en minskning av total och arteriell perifer vasculär resistens.

Indapamid minskar hypertrofi i vänster kammare.

När dosen av tiaziddiuretika och tiazidrelaterade diuretika överskrider når den blodtryckssänkande effekten en plåta, medan biverkningarna fortsätter att öka. Om behandlingen inte är effektiv bör dosen inte ökas.

Vid kortvarig, medellång och långvarig användning hos hypertoni-patienter har det också visats att indapamid:

- inte har någon effekt på lipidmetabolismen: triglycerider, LDL-kolesterol eller HDL-kolesterol
- inte har någon effekt på onkolhydratmetabolismen ens hos hypertoni-patienter med diabetes.



## *Amlodipin*

Mekanismen bakom amlodipins antihypertensiva effekt är en direkt relaxerande effekt på kärlens 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).

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. 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.

### Klinisk effekt och säkerhet

Triplixam har inte studerats avseende morbiditet och mortalitet.

## *Perindopril/indapamid*

PICXEL, en randomiserad dubbelblind aktivt kontrollerad multicenterstudie, utvärderade med hjälp av ekokardiografi effekterna av perindopril/indapamid på vänsterkammarhypertrofi jämfört med enalapril i monoterapi.

I PIXCEL randomiserades hypertonipatienter med LVH (definierat som vänsterkammarmassindex (LVMI)  $> 120 \text{ g/m}^2$  hos män och  $> 100 \text{ g/m}^2$  hos kvinnor) och fick antingen perindopril tert-butylamin 2 mg (motsvarande 2,5 mg perindoprilarginin) och indapamid (0,625 mg) eller enalapril i monoterapi (10 mg) en gång dagligen i ett års tid. Dosen justerades enligt patienternas blodtryckssvar upp till perindopril tert-butylamin 8 mg (motsvarande 10 mg perindoprilarginin) och indapamid 2,5 mg eller enalapril 40 mg en gång dagligen. Endast 34 % av patienterna fortsatte behandlingen med perindopril tert-butylamin 2 mg (motsvarande 2,5 mg perindoprilarginin) och indapamid 0,625 mg (jämfört med 20 % av patienterna som tog enalapril 10 mg).

I slutet av behandlingen hade LVMI minskat signifikant mer i perindopril/indapamid-gruppen ( $-10,1 \text{ g/m}^2$ ) jämfört med enalapril-gruppen ( $-1,1 \text{ g/m}^2$ ) i hela den randomiserade patientpopulationen. Skillnaden mellan förändringen av LVMI mellan patientgrupperna var  $-8,3$  (95 % KI  $[-11,5; -5,0]$ ,  $p < 0,001$ ).

En bättre effekt på LVMI uppnåddes med högre doser perindopril/indapamid än de som är godkända för perindopril/indapamid 2,5 mg/0,625 mg och perindopril/indapamid 5 mg/1,25 mg.

Beträffande blodtryck var den uppskattade genomsnittliga skillnaden mellan grupperna i den randomiserade populationen  $-5,8 \text{ mmHg}$  (95 % KI  $[-7,9; -3,7]$ ,  $p < 0,0001$ ) för systoliskt blodtryck och  $-2,3 \text{ mmHg}$  (95 % KI  $[-3,6; -0,9]$ ,  $p = 0,0004$ ) för diastoliskt blodtryck, till förmån för perindopril/indapamidgruppen.

ADVANCE-studien var en internationell, randomiserad, multicenterstudie med 2x2 faktoriell design med syfte att fastställa fördelarna med blodtryckssänkning med en fast kombination av perindopril/indapamid jämfört med placebo som tillägg till nuvarande standardbehandling (dubbelblind jämförelse) och med gliklazid MR (modifierad frisättning)-baserad intensiv glukoskontrollstrategi (HbA1c mål på 6,5 % eller lägre) jämfört med standardglukoskontroll (PROBE [Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation] design) på större makrovaskulära och mikrovaskulära händelser hos patienter med typ 2 diabetes.

Det primära effektmåttet var en kombination av större makrovaskulära händelser (kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke) och mikrovaskulära händelser (uppkomst eller försämring av nefropati och ögonsjukdom).

Totalt 11 140 patienter med typ 2-diabetes (medelvärden: ålder 66 år, BMI 28 kg/m<sup>2</sup>, diabetesduration 8 år, HbA1c 7,5 % och systoliskt/diastoliskt blodtryck 145/81 mmHg) deltog i studien. 83 % av dessa patienter hade högt blodtryck, 32 % respektive 10 % uppvisade en anamnes på makro- eller mikrovaskulära sjukdomar och 27 % hade mikroalbuminuri. Samtidiga behandlingar inkluderade blodtryckssänkande medel (75 %), lipidsänkande medel (35 %, huvudsakligen statiner 28 %), acetylsalicylsyra eller andra trombocytaggregationshämmande medel (47 %).

Efter en 6 veckors öppen startperiod med perindopril/indapamid i kombination och vanlig glukossänkande behandling randomiserades patienterna till placebo (n = 5 571) eller perindopril/indapamid i kombination (n = 5 569).

Efter en genomsnittlig uppföljningstid på 4,3 år resulterade behandlingen med perindopril/indapamid i en signifikant relativ riskreduktion på 9 % i det primära effektmåttet (95 % KI [0,828; 0,996], p = 0,041). Denna gynnsamma effekt baserade sig på en signifikant relativ riskreduktion med 14 % för total mortalitet (95 % KI [0,75; 0,98], p = 0,025), 18 % för kardiovaskulär död (95 % KI [0,68; 0,98], p = 0,027) och 21 % för totala njurhändelser (95 % KI [0,74; 0,86], p < 0,001) i perindopril-/indapamidgruppen jämfört med placebogruppen.

I subgruppen med hypertoni-patienter som var av intresse sågs en relativ riskreduktion på 9 % för kombinerade större makrovaskulära och mikrovaskulära händelser i perindopril-/indapamidgruppen jämfört med placebogruppen (95 % KI [0,82; 1,00], p = 0,052).

Det observerades också en signifikant relativ riskreduktion på 16 % för total mortalitet (95 % KI [0,73; 0,97], p = 0,019), 20 % för kardiovaskulär död (95 % KI [0,66; 0,97], p = 0,023) och 20 % för totala njurhändelser (95 % KI [0,73; 0,87], p < 0,001) i perindopril-/indapamidgruppen jämfört med placebogruppen.

Fördelarna med den blodtryckssänkande behandlingen var oberoende av dem som observerades med den intensiva glukoskontrollstrategin.

### *Amlodipin*

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 %), vänsterkammarrhypertrofi fastställd med EKG eller ekokardiografi (20,9 %), pågående cigarrettrökning (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.

### *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.

### *Pediatrisk population*

Inga data finns tillgängliga för användning av Triplixam hos barn.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Triplixam för alla grupper av den pediatrika populationen för hypertoni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### *Triplixam*

Samtidig administrering av perindopril/indapamid och amlodipin förändrar inte deras farmakokinetiska egenskaper jämfört med separat administrering av substanserna.

### *Perindopril*

#### Absorption och biotillgänglighet

Absorptionen av perindopril efter oral administrering är snabb och maxkoncentrationen uppnås inom 1 timme (perindopril är en prodrug och perindoprilat den aktiva metaboliten). Perindoprils plasmahalveringstid är 1 timme. Eftersom intagande av föda minskar omvandlingen till perindoprilat och därmed biotillgängligheten skall perindoprilarginin administreras oralt en gång dagligen på morgonen före frukost.

#### 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.

#### Metabolism

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.

#### Eliminering

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

#### Linjäritet/icke-linjäritet

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

#### Särskilda patientgrupper

- *Äldre*: Eliminationen av perindoprilat är nedsatt hos äldre och också hos patienter med hjärt- eller njursvikt.

- *Nedsatt njurfunktion*: Dosanpassning vid njurinsufficiens är önskvärd, baserat på graden av funktionsnedsättning (kreatininclearance).
- *Dialys*: Clearance av perindoprilat är 70 ml/min.
- *Ipatienter med cirros*: Perindopriils farmakokinetik påverkas och 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).

### *Indapamid*

#### Absorption

Indapamid absorberas snabbt och fullständigt från mag-tarmkanalen. Hos människor uppnås maximal plasmakoncentration ungefär en timme efter oral administrering.

#### Distribution

79 % av indapamid är bundet till plasmaproteiner.

#### Metabolism och eliminering

Halveringstiden för eliminering är 14–24 timmar (i genomsnitt 18 timmar). Det sker ingen ackumulering vid upprepad administrering.

Eliminering sker huvudsakligen via urinen (70 % av dosen) och avföringen (22 %) i form av inaktiva metaboliter.

#### Särskilda patientgrupper

De farmakokinetiska parametrarna är oförändrade hos patienter med nedsatt njurfunktion.

### *Amlodipin*

#### Absorption och biotillgänglighet

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 %.

Amlodipins biotillgänglighet påverkas inte av födointag.

#### Distribution

Distributionsvolymen uppgår till cirka 21 l/kg. *In vitro*-studier har visat att ungefär 97,5 % av cirkulerande amlodipin är bundet till plasmaproteiner.

#### Metabolism

Amlodipin metaboliseras i hög utsträckning i levern till inaktiva metaboliter. Cirka 10 % av moderssubstanten och 60 % av metaboliterna utsöndras via urinen.

#### Eliminering

Terminal halveringstid för eliminering i plasma är cirka 35–50 timmar och är konstant vid administrering en gång per dag.

#### Särskilda patientgrupper

- Användning hos 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.
- Användning hos patienter med 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. Hämmare av angiotensinkonverterande enzym 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.

### *Indapamid*

Vid de högsta doserna som administrerats oralt till olika djurarter (40 till 8000 gånger den terapeutiska dosen) har en förstärkning av indapamids diuretiska egenskaper observerats. De viktigaste förgiftningssymtomen vid akuta toxicitetsstudier med indapamid administrerat intravenöst eller intraperitonealt var relaterade till den farmakologiska effekten av indapamid, dvs. bradypné och perifer vasodilation.

Indapamid har gett negativa resultat i tester avseende mutagena och karcinogena egenskaper. Reproduktionstoxikologiska studier visade ingen embryotoxicitet eller teratogenicitet hos råttor, möss eller kaniner. Fertiliteten försämrades varken hos han- eller honråttor.

### *Perindopril/indapamid*

Kombinationen av perindopril/indapamid är något mer toxiskt än de enskilda komponenterna. Hos råttor verkar inte njureffekterna potentiäras. Kombinationen orsakade emellertid gastrointestinal toxicitet hos hundar och hos råttor verkade de modertoxiska effekterna öka (jämfört med perindopril).

Dessa biverkningar uppstod dock vid dosnivåer med mycket markant säkerhetsmarginal jämfört med de använda terapeutiska doserna.

Prekliniska studier utförda separat med perindopril och indapamid visade ingen gentoxisk, karcinogen eller teratogen potential.

### *Amlodipin*

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.

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.

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**

#### *Tablettkärna*

Kalciumkarbonatstärkelseförening: Kalciumkarbonat 90 %, pregelatiniserad majsstärkelse 10 %  
Cellulosa, mikrokristallin (E460)

Kroskarmellosnatrium (E468)  
Magnesiumstearat (E572)  
Vattenfri kolloidal kiseldioxid  
Pregelatiniserad stärkelse

#### *Filmdragering*

Glycerol (E422)  
Hypromellos 6 mPa.s (E464)  
Makrogol 6000  
Magnesiumstearat (E572)  
Titandioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

Behållaren med 28 och 30 filmdragerade tabletter är hållbar i 30 dagar efter första öppnande.  
Behållaren med 100 filmdragerade tabletter är hållbar i 100 dagar efter första öppnande.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

10, 28 eller 30 tabletter i en polypropenbehållare med en flödesreducerare av lågdensitetspolyeten och ett lock av lågdensitetspolyeten innehållande torkmedel.

100 filmdragerade tabletter i en behållare av högdensitetspolyeten med ett lock av polypropen innehållande torkmedel.

Kartong med 10, 28, 30, 60 (2 behållare med 30), 84 (3 behållare med 28), 90 (3 behållare med 30), 100, 120 tabletter (4 behållare med 30), 500 tabletter (5 behållare med 100).

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/1,25 mg/5 mg: 30887  
5 mg/1,25 mg/10 mg: 30888  
10 mg/2,5 mg/5 mg: 30889

10 mg/2,5 mg/10 mg: 30890

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

Datum för första godkännande: 25.04.2014

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

05.05.2023