

## **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.

#### Erytispotilasryhmät

*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 riittävillä 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 ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (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)*

Perindopriilaatin 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, dihydropyridiinijohdoksille, 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)
- Imetys (ks. kohta 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  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1)
- Sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)
- Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa (ks. kohta 4.5)
- Merkittävä ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtaus (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 estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia 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 anemiaa on raportoitu esiintyneen ACE:n estäjiä käyttävillä 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 infektioita, 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 bilateraalaisesti 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, äänielimen ja/tai kurkunpään angioedeemaa on ilmoitettu esiintyneen harvoin angiotensiiniä konvertoivan entsyymien 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, äänielimissä 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 erotusdiagnosiin, 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 yhdistelmävalmisteeella saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua perindopriilihoidon viimeisen annoksen jälkeen. Jos hoito sakubitrilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteeella lopetetaan, perindopriilihoidon saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Muiden NEP:n estäjien (esim. rasekadotriilin) ja ACE:n estäjien samanaikainen käyttö voi myös lisätä angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.5). Hyödyt on näin ollen arvioitava tarkoin riskeihin nähden ennen kuin perindopriilihoitoa saaville potilaille aloitetaan hoito NEP:n estäjillä (esim. rasekadotriililla).

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

#### Anafylaktoidiset reaktiot siedätyshoidon aikana

ACE:n estäjien käytön yhteydessä on yksittäisissä tapauksissa esiintynyt pitkäkestoisia henkeä uhkaavia anafylaktoidisia reaktioita pistiäismyrkyn (ampiaiset, mehiläiset) siedätyshoidon aikana. ACE:n estäjiä on käytettävä varoen siedätyshoitoa saavilla allergikoilla ja sen antamista pistiäismyrkyn 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 dialyysihoitoa 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 hepaattisen enkefalopatian. 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 harvinainen, 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 aivoverenkiertosaireus, 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.
- Suurentuneita kaliumpitoisuuksia seerumissa on havaittu joillakin ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla. Näin on myös perindopriilihoidon yhteydessä. Riski hyperkalemian kehittymiselle on tavallista suurempi potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, munuaisten toiminnan heikentyminen, korkea ikä (yli 70-vuotias), diabetes mellitus, hoidon aikana ilmaantuvia vaivoja (erityisesti nestevajaus, akuutti sydämen vajaatoiminta, metabolinen asidoosi) tai jotka käyttävät kaliumia säästäviä diureetteja (esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisää tai kaliumia sisältäviä suolankorvikkeita. Riski on suurempi myös potilailla, jotka käyttävät muita lääkkeitä, joiden on todettu voivan suurentaa kaliumpitoisuuksia seerumissa (esim. hepariini), kotrimoksatsoli, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksatsoli). Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumia sisältävien suolankorvikkeiden käyttö varsinkin munuaisten vajaatoimintapotilaille voi merkittävästi lisätä kaliumpitoisuuksia seerumissa. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia ja jopa hengenvaarallisia rytmihäiriöitä. Jos edellä mainittujen lääkkeiden samanaikainen käyttö katsotaan aiheelliseksi, niiden käytössä tulee noudattaa varovaisuutta ja seerumin kaliumpitoisuuksia on seurattava säännöllisin väliajoin (ks. kohta 4.5).
- Tiatsididiureetteihin ja tiatsidisukuisiin diureetteihin liittyvä merkittävä riski on kaliumvaje, johon liittyy hypokalemia. 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, sepelvaltimotautia 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 kärkeiden takykardian (torsades de pointesin), ilmenemistä. Näissä tapauksissa on tarpeen seurata kaliumarvoja tiheämmin. Plasman kaliumarvot on syytä mitata ensimmäisen kerran hoidon alkua seuraavalla viikolla. Jos kaliumarvojen todetaan olevan matalat, ne on korjattava.

### Kalsiumarvot

Tiatsididiureetit ja tiatsidisukuiset diureetit voivat vähentää kalsiumin erittymistä virtsaan ja aiheuttaa tilapäisesti plasman kalsiumpitoisuuden vähäisen nousun. Huomattavasti noussut kalsiumpitoisuus voi liittyä diagnosoimattomaan lisäkilpirauhasen liikatoimintaan. Hoito on tällöin lopetettava ennen lisäkilpirauhasen toiminnan selvittämistä (ks. kohta 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

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

Verensokeritasoja seurataan tarkasti diabeetikoilta, joita on aikaisemmin hoidettu oraalilla diabeteslääkkeellä tai insuliinilla, erityisesti ACE:n estäjähoidon ensimmäisen kuukauden ajan. Diabeetikkojen 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 estäjähoidon on harvoin liittynyt oireyhtymä, joka alkaa kolestaattisena keltaisuutena ja etenee fulminantiksi maksanekroosiksi ja (toisinaan) johtaa kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanismia 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 toimintahäiriöitä 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.

#### Iäkkäät

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.

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

#### Natriummäärä

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

### **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).

#### *Hyperkalemiaa aiheuttavat lääkkeet:*

Jotkut lääkkeet tai lääkeluokat saattavat lisätä hyperkalemian esiintyvyyttä: aliskireeni, kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, tulehduskipulääkkeet, hepariinit, immunitteettia lamaavat lääkkeet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriimi. Näiden lääkkeiden yhdistelmä lisää hyperkalemian riskiä.

#### *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.

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

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

<i>Lääkeaine</i>	<i>Tunnetut yhteisvaikutukset seuraavan lääkeaineen kanssa</i>	<i>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</i>
Perindopriili / indapamidi	Litium	ACE:n estäjien ja litiumin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu korjautuvaa seerumin litiumpitoisuuden nousua ja

<i>Lääkeaine</i>	<i>Tunnetut yhteisvaikutukset seuraavan lääkeaineen kanssa</i>	<i>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</i>
		toksisuutta. Perindopriilin ja indapamidin yhdistelmää ei suositella käytettäväksi yhdessä litiumin kanssa. Jos tämän yhdistelmän käyttö on kuitenkin välttämätöntä, seerumin litiumipitoisuutta 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).
	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 kaliumipitoisuutta on seurattava tiheästi. Spironolaktonin käyttö sydämen vajaatoiminnan hoitoon, ks. "Erityistä varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö".
	Kotrimoksatsoli (trimetopriimi/sulfametoksatsoli)	Potilailla, jotka ottavat samanaikaisesti kotrimoksatsolia (trimetopriimiä/sulfametoksatsolia), voi olla suurentunut hyperkalemian riski (ks. kohta 4.4).
Amlodipiini	Dantroleeni (infusiona)	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:*

<i>Lääkeaine</i>	<i>Tunnetut yhteisvaikutukset seuraavan valmisteiden kanssa</i>	<i>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</i>
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

<i>Lääkeaine</i>	<i>Tunnetut yhteisvaikutukset seuraavan valmisteen kanssa</i>	<i>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</i>
		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 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 volyyymiä ja suolan saantia ennen perindopriililääkityksen aloittamista pienillä ja asteittain nousevilla annoksilla. Verenpainepotilailla, joille aiempi diureettihoito on voinut aiheuttaa suola-/volyyminivajeen, 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 ja kreatiniinipitoisuuksien tarkkaa seuranta suositellaan kerran viikossa ensimmäisen hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen kuukausittain.
	Rasekadotriili	ACE:n estäjien (esim. perindopriilin) tiedetään aiheuttavan angioedeemaa. Tämä riski saattaa olla tavanomaista suurempi, kun samanaikaisesti käytetään rasekadotriilia (akuutin ripulin hoitoon käytettävä lääke).
	mTOR-in estäjät (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi)	mTOR-in estäjiä samanaikaisesti käyttävillä potilailla saattaa olla tavanomaista suurempi angioedeeman riski (ks. kohta 4.4).

<i>Lääkeaine</i>	<i>Tunnetut yhteisvaikutukset seuraavan valmisteen kanssa</i>	<i>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</i>
Indapamidi	Kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointesia) aiheuttavat lääkkeet	Hypokalemian riskin vuoksi indapamidi on syytä antaa varoen, kun sitä käytetään yhdessä kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa, kuten - luokan IA rytmihäiriölääkkeet (kinidiini, hydrokinidiini, disopyramidi) - luokan III rytmihäiriölääkkeet (amiodaroni, dofetilidi, ibutilidi, bretylium, sotaloli) - jotkut neuroleptit (klooripromatsiini, syamematsiini, levomepromatsiini, tiordatsiini, trifluoperatsiini), bentsamidit (amisulpridi, sulpiridi, sultopridi, tiapridi) butyrofenonit (droperidoli, haloperidoli), muut neuroleptit (pimotsidi) - muut lääkeaineet, kuten bepridiili, sisapridi, difemaniili, laskimoon annettava erytromysiini, halofantriini, mitsolastiini, moksifloksasiini, pentamidiini, sparfloksasiini, laskimoon annettava vinkamiini, metadoni, astemitsoli, terfenadiini. Matalan kaliumpitoisuuden ehkäisy ja korjaaminen tarvittaessa: QT-ajan seuraaminen.
	Amfoterisiini B (laskimoon annettuna), glukokortikoidit ja mineralokortikoidit (systemisesti annettuina) tetrakosaktidi, suolta 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 suolta.
	Sydänglykosidit	Matala kaliumpitoisuus edistää sydänglykosidien haittojen ilmenemistä. Kaliumpitoisuutta ja EKG:tä on seurattava ja hoitoa on tarvittaessa harkittava uudelleen.
	Allopurinoli	Samanaikainen indapamidihoido 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 induktoreja (esim. rifampisiiniä, mäkikuismaa [ <i>Hypericum perforatum</i> ]).
	CYP3A4:n estäjät	Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteaasin 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 amlodipiiniä samanaikaisesti käyttävillä potilailla on lisääntynyt hypotension riski. Potilasta suositellaan seuraamaan tarkoin, jos amlodipiiniä käytetään yhdessä klaritromysiinin kanssa.

*Samanaikainen käyttö on otettava huomioon:*

<i>Lääkeaine</i>	<i>Tunnetut yhteisvaikutukset seuraavan valmisteen kanssa</i>	<i>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</i>
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).

<b>Lääkeaine</b>	<b>Tunnetut yhteisvaikutukset seuraavan valmisteen kanssa</b>	<b>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</b>
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 diureettihoito voi johtaa volyymivajeeseen ja hypotension riskiin perindopriilihoitoa aloitettaessa.
	Gliptiinit (linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, vildagliptiini)	Angioedeeman lisääntynyt riski ACE:n estäjähoitoa samanaikaisesti käyttävillä potilailla gliptiinien aiheuttaman dipeptidyylipeptidaasi IV:n (DPP-IV) vähentyneen aktiivisuuden vuoksi.
	Sympatomimeetit	Sympatomimeetit voivat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.
Indapamidi	Kulta	Nitritoidisia reaktioita (oireina esim. kasvojen punoitusta, pahoinvointia, oksentelua ja hypotensiota) on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, jotka saavat samanaikaisesti kultahoitoa (natriumurotiomalaattia) injektiona ja ACE:n estäjiä, kuten perindopriilia.
	Metformiini	Metformiinista aiheutuva laktaattiasidoosi, joka johtuu mahdollisesta diureetteihin, erityisesti loop-diureetteihin, 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 nesteytys hoitoa 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. Siklosporiinista pitää tarvittaessa pienentää.

<i>Lääkeaine</i>	<i>Tunnetut yhteisvaikutukset seuraavan valmisteen kanssa</i>	<i>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</i>
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 ei saa käyttää imetyksen aikana, 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 käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus ACE:n 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 saa käyttää imetyksen 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 keskosena 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 kvartiliväli, 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 siittöiden 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 koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia Triplixam-tablettien vaikutuksista ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

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

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

Ajokyky tai koneiden käyttökyky voivat tällöin heiketä. Varovaisuutta suositellaan etenkin hoidon alussa.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Yhteenveto turvallisuustiedoista

Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia perindopriiliä, indapamidia ja amlodipiiniä erikseen käytettynä ovat olleet 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, maha-suolikanavan 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
Infektiot	Riniitti	Hyvin harvinainen	-	Melko harvinainen
Veri ja imukudos	Eosinofilia	Melko harvinainen*	-	-

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Esiintyvyys		
		Perindopriili	Indapami di	Amlodipiini
	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 ravitus</b>	Hypoglykemia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5)	Melko harvinainen*	-	-
	Hyperkalemia, joka korjautuu hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen*	-	-
	Hyponatremia (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen*	Tuntematon	-
	Hyperglykemia	-	-	Hyvin harvinainen
	Hyperkalsemia	-	Hyvin harvinainen	-
	Kaliumvaje, johon liittyy hypokalemia, on tietyillä riskiryhmään kuuluvilla potilailla erityisen vakava (ks. kohta 4.4).	-	Tuntematon	-
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Unettomuus	-	-	Melko harvinainen
	Mielialamuutokset (ahdistuneisuus mukaan lukien)	Melko harvinainen	-	Melko harvinainen
	Masennus	-	-	Melko harvinainen
	Unihäiriöt	Melko harvinainen	-	-
	Sekavuustila	Hyvin harvinainen	-	Harvinainen
<b>Hermosto</b>	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



MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Esiintyvyys		
		Perindopriili	Indapami di	Amlodipiini
	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	-
<b>Silmät</b>	Näön heikkeneminen	Yleinen	Tuntematon	Yleinen
	Diplopia	-	-	Yleinen
	Myopia	-	Tuntematon	-
	Näön hämärtyminen	-	Tuntematon	-
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Tinnitus	Yleinen	-	Melko harvinainen
	Kiertohuimaus	Yleinen	Harvinainen	-
<b>Sydän</b>	Sydämentykytys	Melko harvinainen*	-	Yleinen
	Takykardia	Melko harvinainen*	-	-
	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>	Ihon punoitus	-	-	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

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Esiintyvyys		
		Perindopriili	Indapami di	Amlodipiini
	Gastriitti	-	-	Hyvin harvinainen
<b>Maksa ja sappi</b>	Hepatiitti (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen	Tuntematon	Hyvin harvinainen
	Ikterus	-	-	Hyvin harvinainen
	Maksan toimintahäiriöt	-	Hyvin harvinainen	-
<b>Iho ja ihonalainen kudος</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
	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
	<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Lihasspasmit	Yleinen	-
Nilkojen turpoaminen		-	-	Yleinen
Nivelsärky		Melko harvinainen*	-	Melko harvinainen
Lihassärky		Melko harvinainen*	-	Melko harvinainen
Selkäkipu		-	-	Melko harvinainen
Potilaalla jo ennestään olevan systeemisen lupus erythematosuksen mahdollinen paheneminen		-	Tuntematon	-
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	Virtsamishäiriöt	-	-	Melko harvinainen
	Nokturia	-	-	Melko harvinainen
	Pollakisuria	-	-	Melko harvinainen

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Esiintyvyys		
		Perindopriili	Indapami di	Amlodipiini
	Akuutti munuaisten vajaatoiminta	Hyvin harvinainen	-	-
	Munuaisten vajaatoiminta	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	-
Sukupuolielimet ja rinnat	Erektiohäiriöt	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
	Raajojen turvotus	Melko harvinainen*	-	-
	Kuume	Melko harvinainen*	-	-
Tutkimukset	Painon nousu	-	-	Melko harvinainen
	Painon lasku	-	-	Melko harvinainen
	Kohonnut veren ureapitoisuus	Melko harvinainen*	-	-
	Suurentunut veren kreatiinipitoisuus	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

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 tahallisesta yliannostuksesta on niukkaa.

#### Oireet

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

#### Hoito

Amlodipiinin yliannostuksesta aiheutuva kliinisesti merkityksellinen hypotensio vaatii aktiivisia 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.

Perindopriiliarginiinisuloa on angiotensiinikonvertaasin estäjä, indapamidi on kloorisulfamoyyliureetti ja amlodipiini on dihydropyridiiniin 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 reniiniipitoisuus 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 rasiitustitulokset paranevat.

### *Indapamidi:*

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

### *Amlodipiini:*

Amlodipiini on dihydropyridiini-ryhmän 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 verenpainetauti 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. Tiatsididiureetin 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 pikkualtimoiden ääreissuonten resistenssin vähenemiseen.

Indapamidi vähentää vasemman kammion hypertrofiaa.

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

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

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

#### *Amlodipiini:*

Amlodipiini alentaa verenpainetta relaxoimalla 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 arterioliin 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 potilaalle, 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.

Verenpainetauti 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 kaikkentyyppisten 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 kaikkentyyppisten 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 uudempiä lääkkeitä: 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-vuotiaasta 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 verisuonitautista (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 veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Triplixam-hoidon käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien verenpaineen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).



## 5.2 Farmakokinetiikka

### *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 farmakokinetiikkaan: 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.

#### Erityispotilasryhmät

- Käyttö iäkkäillä: Amlodipiinin huippupitoisuuksien saavuttamiseen plasmassa kuluu yhtä kauan aikaa sekä iäkkäitä että nuoria tutkimushenkilöitä lääkitäessä. 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:

Toistuvaannosten 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 entsyymien estäjillä on kuitenkin havaittu olevan haitallisia vaikutuksia sikiön kehitykseen raskauden loppuvaiheessa. Vaikutukset johtavat sikiökuolemaan ja synnyttäisiin vikoihin jyrksijöillä ja kaniineilla: munuaisvaurioita ja syntymäaikaista 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 selvittävässä 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 siittiötiheyden 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 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 polypropeenisoljin, joka sisältää kuivausainetta.

Pakkaus sisältää 10, 28, 30, 60 (kaksi 30 tabletin purkkia), 84 (kolme 28 tabletin purkkia), 90 (kolme 30 tabletin purkkia), 100, 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**

10.04.2020