

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg filmsko obložene tablete
[Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg filmsko obložene tablete]
[Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg filmsko obložene tablete]
[Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg filmsko obložene tablete]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3,395 mg perindopрила, kar ustreza 5 mg argininijevega perindoprilata, 1,25 mg indapamida in 6,935 mg amlodipinijevega besilata, kar ustreza 5 mg amlodipina.

[Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3,395 mg perindopрила, kar ustreza 5 mg argininijevega perindoprilata, 1,25 mg indapamida in 13,870 mg amlodipinijevega besilata, kar ustreza 10 mg amlodipina.]



[Ena filmsko obložena tableta vsebuje 6,790 mg perindopрила, kar ustreza 10 mg argininijevega perindoprilata, 2,5 mg indapamida in 6,935 mg amlodipinijevega besilata, kar ustreza 5 mg amlodipina.]



[Ena filmsko obložena tableta vsebuje 6,790 mg perindopрила, kar ustreza 10 mg argininijevega perindoprilata, 2,5 mg indapamida in 13,870 mg amlodipinijevega besilata, kar ustreza 10 mg amlodipina.]



Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.



3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg: bele, podolgovate, filmsko obložene tablete, 9,75 mm dolge in 5,16 mm široke z vtisnjeno oznako  na eni strani in  na drugi strani.

[Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg: bele, podolgovate, filmsko obložene tablete, 10,7 mm dolge in 5,66 mm široke z vtisnjeno oznako  na eni strani in  na drugi strani.]

[Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg: bele, podolgovate, filmsko obložene tablete, 11,5 mm dolge in 6,09 mm široke z vtisnjeno oznako  na eni strani in  na drugi strani.]

[Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg: bele, podolgovate, filmsko obložene tablete, 12,2 mm dolge in 6,46 mm široke z vtisnjeno oznako  na eni strani in  na drugi strani.]

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Triplixam je indicirano kot nadomestna terapija za zdravljenje esencialne hipertenzije pri bolnikih, ki že imajo ustrezno urejen krvni tlak z jemanjem fiksne kombinacije perindopрила/indapamida in amlodipinom v enakih jakostih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Ena filmsko obložena tableta zdravila Triplixam na dan v enkratnem odmerku, najbolje zjutraj pred obrokom.

To zdravilo s fiksno kombinacijo odmerkov ni primerno za začetno zdravljenje.

Če je potrebna sprememba odmerjanja, je treba titracijo izvesti s posameznimi učinkovinami.

Posebne populacije

Ledvična okvara (glejte poglavji 4.3 in 4.4)

Pri hudi ledvični okvari (očistek kreatinina pod 30 ml/min) je zdravljenje kontraindicirano.

Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina med 30-60 ml/min) je zdravilo Triplixam v odmerkih 10 mg/2,5 mg/5 mg in 10 mg/2,5 mg/10 mg kontraindicirano. Zdravljenje je priporočljivo začeti s primernimi odmerki proste kombinacije.

Običajno zdravniško spremljanje vključuje pogosto spremljanje kreatinina in kalija.

Sočasna uporaba perindopрила in aliskirena je pri bolnikih z ledvično okvaro (hitrost glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Okvara jeter (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2)

Pri hudi okvari jeter je zdravilo Triplixam kontraindicirano.

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter priporočila za prilagoditev odmerjanja amlodipina niso bila določena, zato je treba zdravilo Triplixam pri teh bolnikih uporabljati previdno.

Starejši bolniki (glejte poglavje 4.4)

Izločanje perindoprilata iz telesa je pri starejših bolnikih počasnejše (glejte poglavje 5.2).

Starejše bolnike lahko zdravite z zdravilom Triplixam glede na delovanje ledvic (glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Triplixam pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

4.3 Kontraindikacije

- Bolniki na dializi,
- bolniki z nezdravljenim dekompenziranim srčnim popuščanjem,
- huda ledvična okvara (očistek kreatinina pod 30 ml/min),
- zmerna ledvična okvara (očistek kreatinina pod 60 ml/min) za odmerke zdravila Triplixam, ki vsebujejo 10 mg/2,5 mg kombinacije perindopрила/indapamida (t.j. Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg in 10 mg/2,5 mg/10 mg),
- preobčutljivost na učinkovine, druge sulfonamide, derivate dihidropiridinov, kateri koli drug ACE inhibitor ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- angioedem v anamnezi (Quinckejev edem), povezan s predhodnim zdravljenjem z zaviralcem ACE (glejte poglavje 4.4),
- dedni ali idiopatični angioedem,
- drugo ali tretje trimesečje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- jetrna encefalopatija,
- huda okvara jeter,
- hipokaliemija,
- huda hipotenzija,
- šok vključno s kardiogenim šokom,
- zapora pretoka krvi iz levega prekata (npr. aortna stenoza visoke stopnje),
- hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu,
- sočasna uporaba zdravila Triplixam in zdravil, ki vsebujejo aliskiren pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73 m²) (glejte poglavji 4.5 in 5.1),
- sočasna uporaba ob zdravljenju s kombinacijo sakubitril/valsartan, zdravila Triplixam se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.4 in 4.5),

- ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabito površino (glejte poglavje 4.5),
- signifikantna obojestranska stenoza ledvične arterije ali stenoza ledvične arterije ene same delujoče ledvice (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Vsa spodaj navedena opozorila, povezana z vsako učinkovino, se nanašajo tudi na fiksno kombinacijo zdravila Triplixam.

Posebna opozorila

Litij

Kombinacija litija in kombinacije perindopрила/indapamida običajno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Dokazano je, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Zdravila, ki varčujejo s kalijem, dodatki kalija ali nadomestki soli, ki vsebujejo kalij

Kombinacija perindopрила in zdravil, ki varčujejo s kalijem, dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, na splošno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Nevtropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji, agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim ledvičnim delovanjem in brez drugih oteževalnih dejavnikov se nevtropenija pojavlja le redko. Posebna previdnost je potrebna pri predpisovanju perindopрила bolnikom s kolagensko žilno boleznijo, bolnikom, ki se zdravijo z imunosupresivi ali bolnikom, ki jemljejo alopurinol ali prokainamid ali imajo kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti ob že obstoječem poslabšanju ledvičnega delovanja. Pri nekaterih od teh bolnikov so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če takim bolnikom predpisujete perindopril, je priporočljivo redno spremljanje števila levkocitov; treba jim je tudi naročiti, naj poročajo o vsakem znaku okužbe (npr. vneto grlo, zvišana telesna temperatura) (glejte poglavje 4.8).

Ledvičnožilna hipertenzija:

Pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo ledvične arterije ene same delujoče ledvice, ki se zdravijo z zaviralci ACE, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo in ledvično insuficienco (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje z diuretiki lahko navedena stanja poslabša. Do odpovedi ledvičnega delovanja pa lahko pride že ob majhnih spremembah vrednosti kreatinina v serumu tudi pri bolnikih z le enostransko stenozo ledvične arterije.

Preobčutljivost in angioedem

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, jezika ter glotisa in/ali grla. Pojavi se lahko kadarkoli med zdravljenjem. V teh primerih je treba perindopril takoj ukiniti in bolnika ustrezno spremljati do popolnega izginotja simptomov. Pri bolnikih, pri katerih je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, so težave večinoma minile brez zdravljenja, čeprav so antihistaminiki pomagali pri lajšanju simptomov.

Angioedem v povezavi z edemom grla lahko povzroči smrten izid. Kadar so otečeni jezik, glotis ali grlo, kar bi lahko povzročilo zaporo dihalnih poti, je potrebno takojšnje ustrezno zdravljenje, ki obsega subkutano dajanje raztopine adrenalina 1 : 1000 (0,3 ml do 0,5 ml) in/ali vzdrževanje prehodnih dihalnih poti.

Zaviralci ACE pogosteje povzročajo angioedem pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih iz drugih etničnih skupin.

Pri bolnikih z angioedemom v anamnezi, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE, je tveganje za pojav angioedema ob zdravljenju z zaviralcem ACE lahko večje (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so redko opažali angioedem črevesa. Bolniki so tožili o trebušnih bolečinah (z navzeo ali bruhanjem ali brez njiju), v nekaterih primerih predhodno niso imeli angioedema obraza in so imeli normalne vrednosti esteraze C1. Angioedem so diagnosticirali s preiskavami, vključno z računalniško tomografijo trebuha ali ultrazvočnim pregledom, oziroma med kirurškim posegom. Simptomi so izginili po ukinitvi zaviralca ACE. Pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE in tožijo o trebušnih bolečinah, morate pri diferencialni diagnozi upoštevati angioedem črevesa.

Sočasna uporaba perindopрила s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.3). Kombinacije sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka perindopрила. Če bolnik prekine zdravljenje s kombinacijo sakubitril/valsartan, se zdravljenja s perindoprilom ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z zaviralci neprilizina (NEP) (npr. racekadotrilom), zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in gliptini (npr. linagliptinom, saksagliptinom, sitagliptinom, vildagliptinom) lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in gliptinov (npr. linagliptina, saksagliptina, sitagliptina, vildagliptina) potrebna previdnost.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo

V posameznih primerih bolnikov, ki so jemali zaviralce ACE med desenzibilizacijskim zdravljenjem s strupom kožekrilcev (čebel, os), so poročali o dolgotrajnih smrtno nevarnih anafilaktoidnih reakcijah. Potrebna je previdnost pri predpisovanju zaviralcev ACE bolnikom z nagnjenostjo k alergijskim reakcijam, ki prejemajo desenzibilizacijsko zdravljenje, njihovemu predpisovanju pa se morate izogniti pri bolnikih, ki prestajajo imunoterapijo s strupi. Pri bolnikih, ki potrebujejo tako zdravljenje z ACE zaviralci kot desenzibilizacijsko zdravljenje, je te reakcije mogoče preprečiti z začasno odtegnitvijo zaviralcev ACE vsaj 24 ur pred zdravljenjem.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL)

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstransulfatom, je v redkih primerih prišlo do smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Tem reakcijam so se izognili tako, da so pred vsako aferezo začasno prenehali zdravljenje z zaviralcem ACE.

Bolniki na hemodializi

Pri bolnikih, ki so bili na dializi z visokopretočnimi membranami (npr. AN 69®) in so sočasno jemali zaviralce ACE, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o uporabi druge vrste dializnih membran ali o uporabi zdravila iz drugega razreda antihipertenzivov.

Primarni aldosteronizem:

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom se običajno ne bodo odzvali na antihipertenzivna zdravila, ki delujejo preko zaviranja sistema renin-angiotenzin. Uporaba tega zdravila zato pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Nosečnost

Zdravljenja z zaviralci ACE se ne sme začeti med nosečnostjo. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Jetrna encefalopatija

Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter, zlasti v primeru neravnovesja elektrolitov, lahko tiazidni in njim sorodni diuretiki povzročijo jetrno encefalopatijo, ki lahko napreduje v hepatično komo. V takšnem primeru mora bolnik takoj prenehati z jemanjem diuretika.

Fotosenzitivnost

Pri tiazidnih in njim sorodnim diuretikih so poročali o primerih fotosenzitivnih reakcij (glejte poglavje 4.8). Če se med zdravljenjem pojavi fotosenzitivna reakcija, je priporočljivo prenehati z zdravljenjem. Če je ponovna uvedba diuretika nujna, je priporočljivo izpostavljene dele telesa zaščititi pred soncem ali umetnimi UVA žarki.

Previdnostni ukrepi

Delovanje ledvic

- Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) je zdravljenje kontraindicirano.
- Pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina < 60 ml/min) je kontraindicirano zdravljenje z odmerki zdravila Triplixam, ki vsebujejo 10 mg/2,5 mg kombinacije perindopрила/indapamida (tj. Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg in 10 mg/2,5 mg/10 mg).
- Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez predhodne zaznavne poškodbe ledvic, pri katerih ledvične krvne preiskave pokažejo funkcijsko ledvično popuščanje, morate zdravljenje prekiniti in ga morda ponovno uvести v manjšem odmerku ali le z eno od učinkovin.
Pri teh bolnikih zajema običajno zdravniško spremljanje pogoste meritve kalija in kreatinina: po dveh tednih zdravljenja in nato vsaka dva meseca v obdobju stabiliziranega zdravljenja. O ledvični odpovedi so poročali predvsem pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem ali primarnim popuščanjem ledvic vključno s stenozo ledvične arterije.
Jemanje zdravila običajno ni priporočljivo v primeru obojestranske stenoze ledvične arterije ali ene same delujoče ledvice.
- Tveganje za pojav arterijske hipotenzije in/ali ledvičnega popuščanja (v primerih srčnega popuščanja, hipovolemiji in pomanjkanju soli, itd.): pri bolnikih, ki so imeli ob uvedbi zdravljenja nizek krvni tlak, pri bolnikih s stenozo ledvične arterije, kongestivnim srčnim popuščanjem ali cirozo z edemi in ascitesom so ob perindoprilu opazili izrazito stimulacijo sistema renin-angiotenzin-aldosteron, zlasti ob izraziti hipovolemiji in pomanjkanju soli (dieta s strogo omejitvijo natrija ali podaljšano zdravljenje z diuretikom).
Zaviranje sistema renin-angiotenzin-aldosteron z zaviralcem angiotenzinske konvertaze lahko zlasti ob prvem odmerku in v prvih dveh tednih zdravljenja povzroči nenadno znižanje krvnega tlaka in/ali zvišanje vrednosti kreatinina v plazmi, kar kaže na funkcijsko ledvično popuščanje. To lahko včasih, čeprav redko, nastopi akutno, čas do pojava pa je lahko različen.
Takšnim bolnikom morate zdravilo nato uvajati v manjšem odmerku in ga postopoma povečevati. Pri bolnikih z ishemično boleznijo srca ali možganskožilno boleznijo lahko pretirano znižanje krvnega tlaka privede do miokardnega infarkta ali možganskožilnega insulata.
- Tiazidni in njim sorodni diuretiki so popolnoma učinkoviti le, če ima bolnik normalno ali samo minimalno okvarjeno delovanje ledvic (vrednost kreatinina pod 25 mg/l, t.j. 220 μ mol/l pri odraslih). Pri starejših bolnikih morate navedene vrednosti kreatinina v plazmi prilagoditi glede na starost, telesno maso in spol.
Hipovolemija zaradi izgube vode in natrija, ki jo povzroči diuretik na začetku zdravljenja, povzroči zmanjšanje glomerulne filtracije. Posledica so lahko zvišane vrednosti sečnine v krvi in kreatinina. Tovrstno prehodno funkcijsko ledvično popuščanje nima neželenih posledic pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, lahko pa poslabša že obstoječo ledvično okvaro.
- Bolnikom z ledvično odpovedjo lahko predpišete amlodipin v normalnih odmerkih. Spremembe koncentracij amlodipina v plazmi niso povezane s stopnjo ledvične okvare.
- Učinka fiksne kombinacije zdravila Triplixam niso preskušali v primerih motenj ledvičnega delovanja. Pri bolnikih z ledvično okvaro je treba pri odmerkih zdravila Triplixam upoštevati odmerek vsake posamezne učinkovine.

Hipotenzija, hipovolemija in pomanjkanje natrija

- Ob že obstoječem pomanjkanju natrija (zlasti pri bolnikih s stenozo ledvične arterije) obstaja tveganje za nenaden pojav hipotenzije. Pri teh bolnikih je potrebno sistematično iskati klinične znake hipovolemije in pomanjkanja soli, ki se lahko pojavijo s ponavljajočo se drisko ali bruhanjem. Pri teh bolnikih morate redno spremljati elektrolite v plazmi.

Pri bolnikih z izrazito hipotenzijo je lahko potrebna intravenska infuzija izotonične fiziološke raztopine.

Prehodna hipotenzija ni kontraindikacija za nadaljevanje zdravljenja. Ko ponovno vzpostavite zadovoljiv volumen krvi in krvni tlak, lahko zdravljenje spet uvedete, v zmanjšanem odmerku ali le z eno od učinkovin.

- Znižanje vrednosti natrija je lahko sprva asimptomatsko, zato so nujne redne preiskave, ki morajo biti še pogostejše pri starejših bolnikih in bolnikih s cirozo (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

Vsako zdravljenje z diuretikom lahko povzroči hiponatriemijo, včasih z zelo resnimi posledicami. Hiponatriemija s hipovolemijo lahko povzroči dehidracijo in ortostatsko hipotenzijo. Sočasna izguba kloridnih ionov lahko privede do sekundarne kompenzacijske metabolične alkaloze: pojavnost in stopnja tega učinka sta majhni.

Vrednosti kalija

- Kombinacija indapamida s perindoprilom in amlodipinom ne prepreči nastanka hipokaliemije, zlasti ne pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali pri bolnikih z ledvično odpovedjo. Tako kot pri ostalih antihipertenzivih v kombinaciji z diuretikom je treba redno spremljati raven kalija v serumu.

- Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so opazali zvišanje vrednosti kalija v serumu. Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znoten. Dejavniki tveganja za hiperkaliemijo zajemajo ledvično popuščanje, poslabšanje delovanja ledvic, starost (> 70 let), sladkorno bolezen, vmesne dogodke, zlasti dehidracijo, akutno dekompenzacijo srca, presnovno acidozo, sočasno jemanje diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolaktona, eplerenona, triamterena ali amilorida), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, in sočasno jemanje drugih zdravil, povezanih z zvišanjem vrednosti kalija v serumu (npr. heparina, kotrimoksazola, imenovanega tudi trimetoprim/sulfametoksazol), in zlasti antagonistov aldosterona ali antagonistov receptorjev angiotenzina. Jemanje dodatkov kalija, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic privede do signifikantnega povečanja kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne aritmije, včasih s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagonistov receptorjev angiotenzina uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic. Če menite, da je tovrstno sočasno jemanje ustrezno, morate biti pri predpisovanju previdni in pogosto spremljati vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

- Izguba kalija s hipokaliemijo je največje tveganje pri jemanju tiazidnih in sorodnih diuretikov. Hipokaliemija lahko povzroči mišične motnje. Poročali so o primerih rhabdomiolize, predvsem v okviru hude hipokaliemije. Tveganje za pojav hipokaliemije (< 3,4 mmol/l) morate preprečiti pri določenih rizičnih skupinah, kot so starejši bolniki in/ali podhranjeni, ne glede na to, ali jemljejo več zdravil hkrati, bolniki s cirozo z edemi in ascitesom ter bolniki s koronarno arterijsko boleznijo in bolniki s srčnim popuščanjem. Pri njih hipokaliemija poveča kardiotsičnost pripravkov digitalisa in tveganje za pojav aritmij.

Posamezniki s podaljšanim intervalom QT prav tako sodijo v rizično skupino, ne glede na to, ali je motnja prirojena ali iatrogena. Hipokaliemija in bradikardija sta torej dejavnika nagnjenosti k hudim aritmijam, zlasti k potencialno smrtnim torsades de pointes.

Pri vseh naštetih skupinah bolnikov morate pogosteje meriti kalij v plazmi. Prvo meritev kalija v plazmi opravite v prvem tednu po začetku zdravljenja. Če opazite hipokaliemijo, jo morate odpraviti. Hipokaliemija, ugotovljena v povezavi z znižano koncentracijo magnezija v serumu, je lahko neodzivna na zdravljenje, če se magnezij v serumu ne popravi.

Kalcij v plazmi

Tiazidni in sorodni diuretiki lahko zmanjšajo izločanje kalcija z urinom ter povzročijo blago in prehodno zvišanje vrednosti kalcija v plazmi. Očitna hiperkalcemija lahko nastane zaradi še neodkritega

hiperparatiroidizma. Zdravljenje morate prekiniti pred pregledom delovanja obščitničnih žlez (glejte poglavje 4.8).

Magnezij v plazmi

Za tiazide in njim sorodne diuretike, vključno z indapamidom, so dokazali, da povečajo izločanje magnezija z urinom, kar lahko privede do hipomagneziemije (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Ledvičnožilna hipertenzija

Bolnike z ledvičnožilno hipertenzijo zdravite z revaskularizacijo. Kljub temu so zaviralci ACE lahko koristni pri tistih bolnikih z ledvičnožilno hipertenzijo, ki čakajo na korektivni kirurški poseg ali kadar takšen poseg ni mogoč.

Če boste zdravilo Triplixam predpisali bolniku z ugotovljeno stenozo ledvične arterije ali sumom nanjo, je treba zdravljenje začeti v bolnišnici z majhnim odmerkom. Spremljati je treba delovanje ledvic in vrednosti kalija, ker se je pri nekaterih razvilo funkcijsko ledvično popuščanje, ki je bilo reverzibilno po ukinitvi zdravila.

Kašelj

Med zdravljenjem z zaviralci ACE so poročali o suhem kašlju, za katerega je značilno, da je trdovraten in mine po prekinitvi zdravljenja. Če se pojavi, je treba upoštevati, da je lahko iatrogenega izvora. Kadar je zaviralec ACE še vedno najboljša izbira, lahko razmislite o nadaljevanju zdravljenja.

Ateroskleroza

Pri vseh bolnikih obstaja tveganje za hipotenzijo, vendar morate biti posebej previdni pri tistih z ishemično boleznijo srca ali nezadostnim možganskim krvnim pretokom in zdravilo uvesti v majhnem odmerku.

Hipertenzivna kriza

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili dokazani.

Srčno popuščanje/hudo srčno popuščanje

Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno.

V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred III in IV po NYHA) so poročali o večji pogostnosti pojavljanja pljučnega edema v skupini, ki je prejela amlodipin, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je potrebno pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za kasnejše srčno-žilne dogodke ter umrljivost.

Pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred IV) je treba zdravljenje začeti pod zdravniškim nadzorom in z zmanjšanim začetnim odmerkom. Pri bolnikih s hipertenzijo in koronarno insuficienco zdravljenja z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta ne smete prekiniti: zaviralec ACE je treba dodati zaviralcu adrenergičnih receptorjev beta.

Bolniki z zožitvijo aortne ali mitralne zaklopke ter hipertrofično kardiomiopatijo

Zaviralce ACE je treba uporabljati previdno pri bolnikih z zaporo v iztočnem delu levega prekata.

Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so odvisni od insulina (nagnjenost k zvišanim vrednostim kalija), je treba zdravljenje začeti pod zdravniškim nadzorom in z manjšim začetnim odmerkom.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki jemljejo peroralne antidiabetike ali insulin, je potrebno pazljivo spremljati urejenost glukoze v krvi, predvsem v prvem mesecu zdravljenja z zaviralci ACE.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je pomembno, da jim merite glukozo v krvi, zlasti če imajo nizke vrednosti kalija.

Etnične razlike

Kot velja za druge zaviralce ACE, lahko perindopril manj učinkovito znižuje krvni tlak pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih drugih etničnih skupin, verjetno zaradi večje prevalence stanj z majhno vrednostjo renina pri bolnikih črne rase s hipertenzijo.

Kirurški poseg/anestezija

Zaviralci ACE lahko med anestezijo povzročijo hipotenzijo, zlasti kadar lahko tudi dani anestetik deluje hipotenzivno.

Priporočljivo je zdravljenje z dolgodelujočimi zaviralci ACE, kot je perindopril, ukiniti en dan pred kirurškim posegom.

Okvara jeter

Med zdravljenjem z zaviralci ACE se v redkih primerih lahko pojavi sindrom, ki se začne s holestatsko zlatenico in napreduje v fulminantno jetrno nekrozo ter (včasih) smrt. Mehanizem tega sindroma ni pojasnjen. Če se pri bolniku med jemanjem zaviralca ACE, pojavi zlatenica ali izrazito zvišane vrednosti jetrnih encimov, je treba zdravljenje prekiniti in bolnika ustrezno spremljati (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje: priporočila za prilagoditev odmerjanja niso bila izoblikovana. Zdravljenje z amlodipinom je zato treba začeti z odmerki s spodnje meje odmernega območja ter ga uporabljati previdno, tako ob začetku zdravljenja kot ob povečevanju odmerka. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter sta lahko potrebna počasna titracija odmerka in pozorno spremljanje.

Učinka kombinacije zdravila Triplixam še niso preizkušali pri bolnikih z motnjami v delovanju jeter. Če upoštevamo učinek vsake posamezne učinkovine kombinacije zdravila Triplixam, je zdravilo kontraindicirano pri bolnikih s hudo jetrno okvaro, pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro pa je potrebna previdnost.

Sečna kislina

Pri bolnikih s hiperurikemijo se lahko poveča nagnjenost k napadom protina.

Starejši bolniki

Pred začetkom zdravljenja morate opraviti preiskave delovanja ledvic in vrednosti kalija. Da bi preprečili nenaden nastop hipotenzije, je potrebno začetni odmerek prilagajati glede na odziv krvnega tlaka, zlasti pri bolnikih s hipovolemijo in pomanjkanjem elektrolitov.

Pri povečevanju odmerka amlodipina pri starejših bolnikih morate biti previdni (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pomožne snovi

Vsebnost natrija

Zdravilo Triplixam vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Odstop žilnice, akutna miopija in sekundarni glavkom z zaprtim zakotjem

Sulfonamidi ali zdravila z derivati sulfonamida lahko povzročijo idiosinkratično reakcijo, ki povzroči odstop žilnice z okvaro vidnega polja, prehodno miopijo in akutni glavkom z zaprtim zakotjem. Simptomi vključujejo nenadno poslabšanje ostrine vida ali očesno bolečino in se praviloma pojavijo v obdobju nekaj ur do nekaj tednov po začetku jemanja zdravila. Nezdravljeni akutni glavkom z zaprtim zakotjem lahko vodi v trajno izgubo vida. Primarno zdravljenje je čim hitrejša prekinitve jemanja zdravila. Če se očesni tlak ne uravna, je lahko potrebno takojšnje zdravljenje z zdravili ali operativno zdravljenje. Med dejavniki tveganja za pojav akutnega glavkoma z zaprtim zakotjem so lahko alergije na sulfonamide ali penicilin v anamnezi.

Športniki

Športniki naj upoštevajo, da zdravilo vsebuje učinkovino, ki lahko povzroči pozitiven rezultat testov za doping.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostnostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z

akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Kombinacije sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka pri zdravljenju s perindoprilom. Zdravljenja s perindoprilom se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in gliptini (npr. linagliptinom, saksagliptinom, sitagliptinom, vildagliptinom) lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki povzročajo hiperkaliemijo:

Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Triplixam, lahko pojavi hiperkaliemija. Nekatera zdravila ali terapevtski razredi lahko povečajo pojavnost hiperkaliemije: aliskiren, kalijeve soli, diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amilorid), zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidni antirevmatiki (NSAID), heparini, imunosupresivna zdravila kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki zadržuje kalij, podobno kot amilorid. Kombinacija teh zdravil poveča tveganje za hiperkaliemijo. Zato kombinacija zdravila Triplixam z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.

Sočasna uporaba, ki je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3):

Aliskiren: Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro obstaja tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ter povečano srčno-žilno obolevnost in umrljivost.

Ekstrakorporealna zdravljenja: Ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabitimi površinami, npr. dializa ali hemofiltracija z določenimi visokopretočnimi membranami (npr. poliakrilonitrilnimi membranami) in afereza lipoproteinov majhne gostote z dekstranovim sulfatom, zaradi večjega tveganja za hude anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.3). Če je takšno zdravljenje potrebno, je treba razmisliti o uporabi drugačne vrste dializne membrane ali druge skupine antihipertenzivov.

Sočasna uporaba, ki ni priporočljiva:

Učinkovina	Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom	Medsebojno delovanje z drugim zdravilom
perindopril/ indapamid	litij	Pri sočasnem jemanju litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracij litija v serumu ter toksičnosti. Sočasno jemanje perindoprila v kombinaciji z indapamidom in litija ni priporočljivo. Če je uporaba te kombinacije vendarle potrebna, morate pozorno spremljati vrednost litija v serumu (glejte poglavje 4.4).
perindopril	aliskiren	Pri bolnikih, ki nimajo sladkorne bolezni ali ledvične okvare, obstaja tveganje za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ter povečano srčno-žilno obolevnost in umrljivost (glejte poglavje 4.4).
	sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina	Literaturni podatki navajajo, da se je pri bolnikih z ugotovljeno aterosklerozo, srčnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo z okvaro tarčnih organov, ki so sesočasno zdravili z zaviralcem ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina, bolj pogosto pojavila hipotenzija, sinkopa, hiperkaliemija in poslabšanje delovanja ledvic (vključno z akutno ledvično odpovedjo) v primerjavi z bolniki, ki so se zdravili z enim samim zaviralcem sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Dvojno zaviranje (npr. s kombinacijo zaviralca ACE in antagonista receptorjev angiotenzina II) mora biti omejeno samo na

		individualno določene bolnike s pozornim spremljanjem delovanja ledvic, vrednosti kalija ter krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).
estramustin		Povečano tveganje za povečanje neželenih učinkov kot je angionevrotični edem (angioedem).
diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. triamteren, amilorid), kalij (soli)		Hiperkaliemija (potencialno smrtna), še posebej v povezavi z ledvično okvaro (dodatni hiperkaliemični učinki). Kombinacija perindoprila z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je sočasna uporaba vseeno indicirana, je potrebna previdnost in pogosto spremljanje kalija v serumu. Za uporabo spironolaktona pri srčnem popuščanju glejte poglavje "Sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost".
amlodipin	dantrolen (infuzija)	Po dajanju verapamila in dantrolena intravensko so pri živalih opazili fibrilacijo prekatov in srčno-žilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi tveganja pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasnemu dajanju zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kot je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.
	grenivka ali grenivkin sok	Pri nekaterih bolnikih se lahko poveča biološka uporabnost, ki lahko okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

Sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost:

<i>Učinkovina</i>	<i>Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom</i>	<i>Medsebojno delovanje z drugim zdravilom</i>
perindopril/ indapamid	baklofen	Povečan antihipertenzivni učinek. Spremljajte krvni tlak in prilagodite odmerke antihipertenzivov, če je potrebno.
	nesteroidni antirevmatiki (vključno z acetilsalicilno kislino v večjih odmerkih)	Če bolniki jemljejo zaviralce ACE sočasno z nesteroidnimi antirevmatiki (npr. acetilsalicilno kislino v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralce COX-2 in neselektivne nesteroidne antirevmatike), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasno jemanje zaviralcev ACE in nesteroidnih antirevmatikov lahko povzroči povečanje tveganja za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, in zvišanje vrednosti kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodno zmanjšanim delovanjem ledvic. Pri sočasnem predpisovanju morate biti previdni, zlasti pri starejših bolnikih. Bolniki morajo dobivati dovolj tekočine, razmisliti pa morate tudi o spremljanju delovanja ledvic na začetku sočasnega zdravljenja in nato v rednih presledkih.
perindopril	antidiabetiki (insulin, peroralni hipoglikemiki)	Epidemiološke študije nakazujejo, da sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (inzulini, peroralni hipoglikemiki) lahko povzroči povečan učinek na znižanje glukoze v krvi s tveganjem za hipoglikemijo. Ta pojav se pogosteje pojavi med prvimi tedni sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z ledvično okvaro.
	diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem	Po uvedbi zdravljenja z zaviralci ACE se lahko pri bolnikih, ki jemljejo diuretike, še posebej pri tistih s hipovolemijo in/ali pomanjkanjem soli, pojavi preveliko znižanje krvnega pritiska. Možnost pojava hipotenzivnega učinka se lahko zmanjša z ukinitvijo diuretika, povečanjem vnosa tekočin ali soli pred uvedbo zdravljenja z majhnimi ter nato postopoma večjimi odmerki perindoprila. Pri arterijski hipertenziji, kjer je predhodno zdravljenje z diuretikom lahko povzročilo hipovolemijo in/ali pomanjkanje soli, je potrebno pred uvedbo zaviralca ACE diuretik ukiniti. Diuretiki, ki ne varčujejo s kalijem se kasneje lahko ponovno uvedejo. V nasprotnem primeru je potrebno zaviralec ACE uvesti v zelo majhnem odmerku in odmerke postopoma povečevati. Pri kongestivnem srčnem popuščanju, zdravljenem z diuretikom, je potrebno zaviralec ACE uvesti v zelo majhnem odmerku, če je mogoče po zmanjšanju odmerka sočasno uporabljenega diuretika, ki ne varčuje s kalijem. V vseh primerih je potrebno spremljati delovanje ledvic (vrednosti kreatinina) v prvih nekaj tednih zdravljenja z zaviralcem ACE.

<i>Učinkovina</i>	<i>Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom</i>	<i>Medsebojno delovanje z drugim zdravilom</i>
	diuretiki, ki varčujejo s kalijem (eplerenon, spironolakton)	Z eplerenonom in spironolaktonom v odmerkih med 12,5 mg in 50 mg na dan in z majhnimi odmerki zaviralcev ACE: Pri zdravljenju srčnega popuščanja razreda II – IV (NYHA) z iztisnim deležem < 40 % obstaja pri bolnikih, predhodno zdravljenih z zaviralci ACE in diuretiki zanke, tveganje za potencialno smrtno hiperkaliemijo, še posebej v primeru neupoštevanja priporočil glede predpisovanja te kombinacije. Pred uvedbo kombinacije teh zdravil preverite, ali ima bolnik hiperkaliemijo in ledvično okvaro. Priporočeno je natančno spremljanje vrednosti kalija in kreatinina enkrat na teden v prvem mesecu zdravljenja in kasneje enkrat na mesec.
indapamid	zdravila, ki povzročajo torsades de pointes	Zaradi tveganja za hipokaliemijo morate biti previdni pri sočasnem predpisovanju indapamida z zdravili, ki povzročajo torsades de pointes, kot so, vendar niso omejena na: - antiaritmične učinkovine razreda IA (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid); - antiaritmične učinkovine razreda III (npr. amjodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, bretilij); - nekatere antipsihotike: fenotiazine (npr. klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), benzamide (npr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenone (npr. droperidol, haloperidol), druge antipsihotike (npr. pimoizid); - druge učinkovine (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, eritromicin intravensko, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, vinkamin intravensko, metadon, astemizol, terfenadin). Preprečiti morate nizke koncentracije kalija ter po potrebi korigirati koncentracijo kalija. Spremljati morate tudi interval QT.
	amfotericin B (intravensko), glukokortikoidi in mineralokortikoidi (sistemski), tetrakosaktid, stimulantna odvajala	Povečano tveganje za pojav hipokaliemije (seštevanje učinka). Vrednosti kalija morate spremljati in jih popraviti, če je potrebno. Posebej morate biti pozorni pri bolnikih, ki se zdravijo s srčnimi glikozidi. Predpisujte nestimulantna odvajala.
	srčni glikozidi	Hipokaliemija in/ali hipomagneziemija povečata nagnjenost k toksičnim učinkom digitalisa. Spremljajte vrednost kalija, magnezija v plazmi in elektrokardiogram ter prilagodite zdravljenje, če je potrebno.
	alopurinol	Sočasno zdravljenje z indapamidom lahko poveča pojavnost preobčutljivostnih reakcij na alopurinol.
amlodipin	induktorji CYP3A4	Ob sočasnem dajanju znanih induktorjev CYP3A4 se plazemska koncentracija amlodipina lahko spreminja. Zato je med in po sočasnem zdravljenju, zlasti z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.
	zaviralci CYP3A4	Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaz, azolskimi antimikotiki, makrolidnimi antibiotiki, kot npr. eritromicin ali klaritromicin, verapamilom ali diltiazemom) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko bolj izrazite pri starejših bolnikih, zato sta pri njih lahko potrebna klinično spremljanje in prilagoditev odmerka. Pri bolnikih, ki prejemajo klaritromicin v kombinaciji z amlodipinom, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo. Natančno opazovanje bolnikov je priporočljivo, kadar se amlodipin daje sočasno z klaritromicinom.

Sočasna uporaba, ki jo je treba upoštevati:

<i>Učinkovina</i>	<i>Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom</i>	<i>Medsebojno delovanje z drugim zdravilom</i>
perindopril/ indapamid/ amlodipin	imipraminu sorodni antidepressivi (triciklici), nevroleptiki	Povečanje antihipertenzivnega učinka in povečanje tveganja za pojav ortostatske hipotenzije (seštevanje učinka).
	drugi antihipertenzivi	Uporaba drugih antihipertenzivnih zdravil lahko povzroči dodatno znižanje krvnega tlaka.
	kortikosteroidi, tetrakosaktid	Zmanjšan antihipertenzivni učinek (zadrževanje soli in vode v telesu zaradi kortikosteroidov).
perindopril	antihipertenzivi in vazodilatatorji	Sočasna uporaba z nitroglicerinom in drugimi nitrati ali vazodilatatorji lahko povzroči dodatno znižanje krvnega tlaka.
	alopurinol, citostatiki ali imunosupresivna zdravila, sistemski kortikosteroidi ali prokainamid	Sočasno jemanje z zaviralci ACE lahko privede do povečanega tveganja za levkopenijo.
	anestetiki	Zaviralci ACE lahko okrepijo hipotenzivni učinek nekaterih anestetikov.
	diuretiki (tiazidni ali diuretiki zanke)	Predhodno zdravljenje z velikimi odmerki diuretikov lahko ob uvedbi zdravljenja s perindoprilom povzroči hipovolemijo in tveganje za nastanek hipotenzije.
	simpatikomimetiki zlato	Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE. Pri bolnikih, ki so jih sočasno zdravili z injekcijami zlata (natrijev aurotiomalat) in zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo rdečico obraza, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).
indapamid	metformin	Povečano tveganje laktacidoze zaradi metformina, ki jo sproži morebitno funkcijsko ledvično popuščanje, povezano z jemanjem diuretikov, zlasti diuretikov Henleyeve zanke. Ko vrednost kreatinina v plazmi preseže 15 mg/l (135 µmol/l) pri moških in 12 mg/l (110 µmol/l) pri ženskah, ne uporabljajte metformina.
	jodirana rentgenska kontrastna sredstva	Pri bolnikih z dehidracijo zaradi diuretikov je tveganje za pojav akutne ledvične odpovedi povečano, zlasti ob velikih odmerkih jodiranih rentgenskih kontrastnih sredstev. Pred dajanjem jodiranih spojin je potrebna rehidracija.
	kalcij (kalcijeve soli)	Tveganje za pojav hiperkalcemije zaradi zmanjšanega izločanja kalcija z urinom.
	ciklosporin	Tveganje za povečanje vrednosti kreatinina brez kakršnekoli spremembe vrednosti ciklosporina v krvnem obtoku, tudi brez pomanjkanja soli ali hipovolemije.
amlodipin	atorvastatin, digoksin ali varfarin	V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni imel vpliva na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina ali varfarina.
	takrolimus	Kadar se takrolimus daje sočasno z amlodipinom, obstaja tveganje za povečanje vrednosti takrolimusa v krvi. V izogib toksičnim učinkom takrolimusa je pri bolnikih, ki sočasno prejemajo amlodipin, potrebno spremljanje vrednosti takrolimusa v krvi in, če je potrebno, prilagoditi odmerka takrolimusa.
	zaviralci mehanistične tarče rapamicina (mTOR)	Zaviralci mTOR, kot so sirolimus, temsirolimus in everolimus, so substrati CYP3A. Amlodipin je šibek zaviralec CYP3A. Ob sočasni uporabi zaviralcev mTOR lahko amlodipin poveča izpostavljenost zaviralcem mTOR.
	ciklosporin	Študij medsebojnega delovanja s ciklosporinom in amlodipinom pri zdravih prostovoljcih ali drugih skupinah, z izjemo bolnikov po presaditvi ledvice, niso izvedli. Pri njih so opazili povečanje koncentracije ciklosporina tik pred naslednjim odmerkom (v povprečju 0 % – 40 %). Upoštevati je treba spremljanje vrednosti ciklosporina pri bolnikih po presaditvi ledvice, ki jemljejo amlodipin, in zmanjšati odmerka ciklosporina, če je to potrebno.
	simvastatin	Sočasna uporaba večkratnih odmerkov 10 mg amlodipina in 80 mg simvastatina je povzročila za 77 % povečanje izpostavljenosti simvastatinu v

<i>Učinkovina</i>	<i>Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom</i>	<i>Medsebojno delovanje z drugim zdravilom</i>
		primerjavi z uporabo simvastatina v monoterapiji. Pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, omejite odmerek simvastatina na 20 mg dnevno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Glede na učinke posameznih učinkovin kombinacije v tem zdravilu glede na nosečnost in dojenje, zdravilo Triplixam v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljivo. Zdravilo Triplixam je kontraindicirano v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti.

Zdravilo Triplixam med dojenjem ni priporočljivo. Zato je potrebno z upoštevanjem pomembnosti zdravljenja za mater sprejeti odločitev, ali prenehati z dojenjem ali prekiniti jemanje zdravila Triplixam.

Nosečnost

Perindopril:

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Uporaba zaviralcev ACE je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na alternativno antihipertenzivno zdravljenje z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti; razen, če se oceni, da je nadaljnje zdravljenje z zaviralci ACE nujno. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti alternativno zdravljenje.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnij, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (ledvična odpoved, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3).

V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni pregled lobanje in delovanja ledvic.

Otroke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Indapamid:

Podatkov o uporabi indapamida pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnic). Dolgotrajna izpostavljenost tiazidom v tretjem trimesečju nosečnosti lahko zmanjša volumen plazme pri materi in pretok krvi skozi maternico in placento, kar lahko povzroča fetoplacentalno ishemijo in zastoj rasti. Poleg tega so ob izpostavljenosti tiazidom v času pred porodom poročali tudi o redkih primerih hipoglikemije in trombocitopenije pri novorojenčku.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Amlodipin:

Varnost amlodipina v nosečnosti pri ljudeh ni bila dokazana.

Pri študijah na živalih so v velikih odmerkih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Zdravilo Triplixam ni priporočljivo med dojenjem.

Perindopril:

Ker informacije glede uporabe perindoprila med dojenjem niso na voljo, perindopril med dojenjem ni priporočljiv. Zaželeno so alternativna antihipertenzivna zdravljenja z boljše uveljavljenim varnostnim profilom, zlasti med dojenjem novorojenčka ali nedonošenčka.

Indapamid:

Ni dovolj podatkov o izločanju indapamida/presnovkov v materino mleko. Lahko se pojavita preobčutljivost za sulfonamidna zdravila in hipokaliemija. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Indapamid je zelo podoben tiazidnim diuretikom, ki si bili med dojenjem povezani z zmanjšanjem ali celo ustavitvijo izločanja mleka.

Amlodipin:

Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3–7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan.

Plodnost

Učinki, skupni perindoprilu in indapamidu:

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja niso pokazale učinka na plodnost pri samicah in samcih podgan (glejte poglavje 5.3). Vplivov na plodnost ni pričakovati.

Amlodipin:

Pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavah spermijev. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu zdravila Triplixam na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

Perindopril in indapamid ne vplivata na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, vendar se pri nekaterih bolnikih lahko pojavijo individualne reakcije povezane z nizkim krvnim tlakom.

Amlodipin ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Odzivnost je lahko zmanjšana, če se pri bolniku pojavijo omotica, glavobol, slabotnost, utrujenost ali navzea.

Posledično se lahko zmanjša sposobnost upravljanja vozil in strojev. Posebna previdnost se priporoča na začetku zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Pri zdravljenju s perindoprilom, indapamidom in amlodipinom ločeno so najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih: hipokaliemija, omotica, glavobol, parestezije, zaspanost, disgevizija, okvara vida, diplopija, tinitus, vrtoglavica, palpitanje, zardevanje, hipotenzija (in učinki, povezani s hipotenzijo), kašelj, dispneja, boleznine prebavil (bolečina v trebuhu, zaprtje, diareja, dispepsija, navzea, bruhanje, spremenjene prebavne navade), pruritus, izpuščaji, makulopapularni izpuščaji, mišični spazmi, otekanje gležnjev, astenija, edem in utrujenost.

Seznam neželenih učinkov

Pri zdravljenju s perindoprilom, indapamidom ali amlodipinom so opažali naslednje neželene učinke, ki so razvrščeni po navedenih kategorijah pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA Razred organskega sistema	Neželeni učinki	Pogostnost		
		perindopril	indapamid	amlodipin
Infekcijske in parazitske bolezni	rinitis	zelo redki	-	občasni
Bolezni endokrinega sistema	sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)	redki	-	-
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	eozinofilija	občasni*	-	-
	agranulocitoza (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki	-
	aplastična anemija	-	zelo redki	-
	pancitopenija	zelo redki	-	-
	levkopenija (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki	zelo redki
	nevtropenija (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-	-
	hemolitična anemija	zelo redki	zelo redki	-
	trombocitopenija (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	zelo redki	zelo redki
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	-	občasni	zelo redki
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija (glejte poglavje 4.4)	-	pogosti	-
	hipoglikemija (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	občasni*	-	-
	hiperkaliemija, reverzibilna ob ukinitvi (glejte poglavje 4.4)	občasni*	-	-
	hiponatriemija (glejte poglavje 4.4)	občasni*	občasni	-
	hipokloremija	-	redki	-
	hipomagneziemija	-	redki	-
	hiperglikemija	-	-	zelo redki
	hiperkalcemija	-	zelo redki	-
Psihiatrične motnje	nespečnost	-	-	občasni
	sprememba razpoloženja (vključno z anksioznostjo)	občasni	-	občasni
	depresija	občasni*	-	občasni
	motnje spanja	občasni	-	-
	stanje zmedenosti	zelo redki	-	redki
Bolezni živčevja	omotica	pogosti	-	pogosti
	glavobol	pogosti	redki	pogosti
	parestezija	pogosti	redki	občasni
	zaspanost	občasni*	-	pogosti
	hipestezija	-	-	občasni
	dizgevizija	pogosti	-	občasni
	tremor	-	-	občasni
	sinkopa	občasni*	neznana pogostnost	občasni
	hipertonija	-	-	zelo redki
	periferna nevropatija	-	-	zelo redki
	ekstrapiramidalna motnja (ekstrapiramidalni sindrom)	-	-	neznana pogostnost
	možganska kap, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri bolnikih iz rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-	-
	možnost pojava jetrne encefalopatije v primeru okvare jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.4)	-	neznana pogostnost	-
Očesne bolezni	okvara vida	pogosti	neznana	pogosti

MedDRA Razred organskega sistema	Neželeni učinki	Pogostnost		
		perindopril	indapamid	amlodipin
			pogostnost	
	akutni glavkom z zaprtim zakotjem	-	neznana pogostnost	-
	odstop žilnice	-	neznana pogostnost	-
	diplopija	-	-	pogosti
	miopija	-	neznana pogostnost	-
	zamegljen vid	-	neznana pogostnost	-
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	pogosti	-	občasni
	vrtoglavica	pogosti	redki	-
Srčne bolezni	palpitacije	občasni *	-	pogosti
	tahikardija	občasni *	-	-
	angina pectoris (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-	-
	aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	zelo redki	zelo redki	občasni
	miokardni infarkt, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri bolnikih iz rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-	zelo redki
	torsade de pointes (lahko smrtne) (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-	neznana pogostnost	-
Žilne bolezni	zardevanje	redki*	-	pogosti
	hipotenzija (in učinki povezani s hipotenzijo) (glejte poglavje 4.4)	pogosti	zelo redki	občasni
	vaskulitis	občasni*	-	zelo redki
	Raynaudov fenomen	neznana pogostnost	-	-
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj (glejte poglavje 4.4)	pogosti	-	občasni
	dispneja	pogosti	-	pogosti
	bronhospazem	občasni	-	-
	eozinofilna pljučnica	zelo redki	-	-
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	pogosti	-	pogosti
	zaprtje	pogosti	redki	pogosti
	diareja	pogosti	-	pogosti
	dispepsija	pogosti	-	pogosti
	navzea	pogosti	redki	pogosti
	bruhanje	pogosti	občasni	občasni
	suha usta	občasni	redki	občasni
	spremenjene prebavne navade	-	-	pogosti
	gingivalna hiperplazija	-	-	zelo redki
	pankreatitis	zelo redki	zelo redki	zelo redki
gastritis	-	-	zelo redki	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	neznana pogostnost	zelo redki
	zlatenica	-	-	zelo redki
	motnje delovanja jeter	-	zelo redki	-
Bolezni kože in podkožja	pruritus	pogosti	-	občasni
	izpuščaj	pogosti	-	občasni
	makulopapularni izpuščaj	-	pogosti	-

MedDRA Razred organskega sistema	Neželeni učinki	Pogostnost		
		perindopril	indapamid	amlodipin
MedDRA Razred organskega sistema	urtikarija (glejte poglavje 4.4)	občasni	zelo redki	občasni
	angioedem (glejte poglavje 4.4)	občasni	zelo redki	zelo redki
	alopecija	-	-	občasni
	purpura	-	občasni	občasni
	sprememba barve kože	-	-	občasni
	hiperhidroza	občasni	-	občasni
	eksantem	-	-	občasni
	fotosenzitivna reakcija	občasni*	neznana pogostnost (glejte poglavje 4.4)	zelo redki
	poslabšanje psoriaze	redki	-	-
	pemfigoid	občasni*	-	-
	multiformni eritem	zelo redki	-	zelo redki
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	zelo redki	zelo redki
	eksfoliativni dermatitis	-	-	zelo redki
	toksična epidermalna nekroliza	-	zelo redki	neznana pogostnost
	Quinckejev edem	-	-	zelo redki
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični spazmi	pogosti	neznana pogostnost	pogosti
	otekanje gležnjev	-	-	pogosti
	artralgiya	občasni*	-	občasni
	mišična šibkost	-	neznana pogostnost	-
	mialgija	občasni*	neznana pogostnost	občasni
	rabdomioliza	-	neznana pogostnost	-
	bolečina v hrbtu	-	-	občasni
možno poslabšanje obstoječega sistemskega eritematoznega lupusa	-	neznana pogostnost	-	
Bolezni sečil	motnje uriniranja	-	-	občasni
	nokturija	-	-	občasni
	polakiurija	-	-	občasni
	anurija/oligurija	redki*	-	-
	akutna ledvična odpoved	redki	-	-
	ledvična odpoved	občasni	zelo redki	-
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	občasni	občasni	občasni
	ginekomastija	-	-	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	pogosti	-	pogosti
	utrujenost	-	redki	pogosti
	edem	-	-	zelo pogosti
	bolečina v prsih	občasni*	-	občasni
	bolečina	-	-	občasni
	splošno slabo počutje	občasni*	-	občasni
	periferni edem	občasni*	-	-
	zvišana telesna temperatura	občasni *	-	-
Preiskave	povečana telesna masa	-	-	občasni
	zmanjšana telesna masa	-	-	občasni
	povečane vrednosti sečnine v krvi	občasni*	-	-
	povečane vrednosti kreatinina v krvi	občasni*	-	-
	povečane vrednosti bilirubina v krvi	redki	-	-

MedDRA Razred organskega sistema	Neželeni učinki	Pogostnost		
		perindopril	indapamid	amlodipin
	povečane vrednosti jetrnih encimov	redki	neznana pogostnost	zelo redki
	znižanje hemoglobina in znižanje hematokrita (glejte poglavje 4.4)	zelo redki	-	-
	podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	-	neznana pogostnost	-
	povečane vrednosti glukoze v krvi	-	neznana pogostnost	-
	povečane vrednosti sečne kisline v krvi	-	neznana pogostnost	-
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	padec	občasni *	-	-

* Pogostnost je za neželene učinke iz spontanih poročil izračunana na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj

Opis izbranih neželenih učinkov

Med kliničnimi študijami II. in III. faze, ki so primerjale indapamid 1,5 mg in 2,5 mg, je analiza kalija v plazmi pokazala od odmerka odvisen učinek indapamida:

- indapamid 1,5 mg: kalij v plazmi < 3,4 mmol/l so opazili pri 10 % bolnikov in < 3,2 mmol/l pri 4 % bolnikov po 4 do 6 tednih zdravljenja. Po 12 tednih zdravljenja je bilo povprečno znižanje vrednosti kalija v plazmi 0,23 mmol/l.

- indapamid 2,5 mg: kalij v plazmi < 3,4 mmol/l so opazili pri 25 % bolnikov in < 3,2 mmol/l pri 10 % bolnikov po 4 do 6 tednih zdravljenja. Po 12 tednih zdravljenja je bilo povprečno znižanje vrednosti kalija v plazmi 0,41 mmol/l.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, tel: +386 (0)8 2000 500, faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju zdravila Triplixam pri ljudeh ni podatkov.

Kombinacija perindoprila/indapamida

Simptomi

Najverjetnejši neželeni učinek pri prevelikem odmerjanju je hipotenzija, ki jo včasih spremljajo navzea, bruhanje, krči, omotica, zaspanost, zmedenost in oligurija, ki lahko napreduje do anurije (zaradi hipovolemije). Pojavijo se lahko tudi motnje ravnovesja soli in vode (nizke vrednosti natrija in kalija).

Zdravljenje

Nujni začetni ukrepi so hitra odstranitev zaužitega zdravila (zdravil) z izpiranjem želodca in/ali dajanjem aktivnega oglja. Sledi naj ponovna vzpostavitev ravnovesja tekočin in elektrolitov v specializirani ustanovi dokler se stanje ne normalizira.

Če se pojavi izrazita hipotenzija, bolnika namestite v ležec položaj s spuščeno glavo. Po potrebi uvedite intravensko infuzijo izotonične fizološke raztopine ali uporabite kakršno koli drugo metodo za povečanje volumna.

Perindoprilat, aktivno obliko perindoprila, je mogoče odstraniti z dializo (glejte poglavje 5.2).

Amlodipin

Izkušnje z namernim prevelikim odmerjanjem pri ljudeh so omejene.

Simptomi

Razpoložljivi podatki kažejo, da lahko preveliko odmerjanje povzroči obsežno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in potencialno dolgotrajni sistemski hipotenziji, ki lahko privede do šoka s smrtnim izidom.

Po prevelikem odmerjanju amlodipina so redko poročali o nekardiogenem pljučnem edemu, ki se lahko pojavi kasneje (24 do 48 ur po zaužitju) in zahteva ventilacijsko podporo. Zgodnji ukrepi oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočino) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca so lahko sprožilni dejavniki.

Zdravljenje

Klinično pomembna hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina zahteva aktivno podporo kardiovaskularnega sistema, vključno s pogostim spremljanjem delovanja srca in dihal, dviganjem okončin ter spremljanjem volumna tekočine v obtoku in količine izločenega urina.

Pri ponovnem vzpostavljanju žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko pomaga vazokonstriktor, če za njegovo uporabo ni kontraindikacij. Za odpravljanje učinkov blokade kalcijevih kanalčkov se lahko uporabi kalcijev glukonat, ki ga damo intravensko.

V nekaterih primerih je lahko učinkovito izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba aktivnega oglja v časovnem obdobju 2 ur po zaužitju 10 mg amlodipina bistveno zmanjšala stopnjo njegove absorpcije. Ker se amlodipin v veliki meri veže na beljakovine, dializa verjetno ni koristna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na renin-angiotenzinski sistem, zaviralci angiotenzinske konvertaze, druge kombinacije. Oznaka ATC: C09BX01

Triplixam je kombinacija treh antihipertenzivnih učinkovin s komplementarnim mehanizmom delovanja za nadzor krvnega tlaka pri bolnikih s hipertenzijo. Argininijev perindoprilat je zaviralec angiotenzinske konvertaze, indapamid je klorosulfamoilni diuretik in amlodipin je zaviralec dotoka kalcijevih ionov iz skupine dihidropiridinov.

Farmakološke lastnosti zdravila Triplixam izhajajo iz vsake posamezne učinkovine. Poleg tega kombinacija perindoprila in indapamida ustvari dodatno sinergijo antihipertenzivnega učinka obeh učinkovin.

Mehanizem delovanja

Perindopril:

Perindopril je zaviralec encima angiotenzinske konvertaze (ACE), ki pretvarja angiotenzin I v vazokonstriktor angiotenzin II. Angiotenzinska konvertaza spodbuja tudi izločanje aldosterona iz skorje nadledvične žleze in razgradnjo vazodilatatorja bradikinina v neaktivne heptapeptide.

To povzroči:

- zmanjšanje izločanja aldosterona,
- povečanje aktivnosti renina v plazmi, ker aldosteron nima več negativnega povratnega učinka,
- zmanjšanje skupnega perifernega upora s prednostnim delovanjem na žilno mrežje v mišicah in ledvicah, brez sočasnega zadrževanja soli in vode ali refleksne tahikardije med kroničnim zdravljenjem.

Antihipertenzivni učinek perindoprila se pojavi tudi pri bolnikih z nizkimi ali normalnimi koncentracijami renina.

Perindopril deluje prek svojega aktivnega presnovka, perindoprilata. Drugi presnovki so neaktivni.

Perindopril zmanjšuje delovanje srca:

- z vazodilatacijskim učinkom na vene, ki je posledica sprememb v presnovi prostaglandinov: zmanjša predobremenitev,
- z zmanjšanjem skupnega perifernega upora: zmanjšanje poobremenitve.

Študije pri bolnikih s srčnim popuščanjem so pokazale:

- znižanje polnilnih tlakov levega in desnega prekata,
- zmanjšanje skupnega perifernega žilnega upora,
- povečanje minutnega volumna srca ter izboljšanje srčnega indeksa,
- povečanje regionalnega krvnega pretoka v mišičju.

Izboljšali so se tudi rezultati obremenitvenih testov.

Indapamid:

Indapamid je sulfonamidni derivat z indolovim obročem, ki je farmakološko soroden tiazidnim diuretikom. Zavira reabsorpcijo natrija v kortikalnem dilucijskem segmentu. Poveča izločanje natrija in kloridov z urinom ter v manjši meri tudi izločanje kalija in magnezija, s čimer poveča izločanje urina in deluje antihipertenzivno.

Amlodipin:

Amlodipin je zaviralec dotoka kalcijevih ionov iz skupine dihidropiridinov (počasi delujoči zaviralec kanalov oziroma antagonist kalcijevih ionov) in zavira transmembranski dotok kalcijevih ionov v srčno mišico in žilno gladko mišičje.

Farmakodinamični učinki

Perindopril/indapamid:

Pri bolnikih s hipertenzijo, neodvisno od njihove starosti, ima kombinacija perindoprila/indapamida od odmerka odvisen antihipertenzivni učinek na diastolični in sistolični krvni tlak leže ali stoje. V kliničnih preskušanjih je sočasno jemanje perindoprila in indapamida povzročilo antihipertenzivni učinek, ki je bil sinergističen v primerjavi z učinkom posameznih učinkovin v monoterapiji.

Perindopril:

Perindopril deluje na vse stopnje hipertenzije: blago, zmerno ali hudo. Znižanje sistoličnega in diastoličnega arterijskega tlaka opazamo leže in sede.

Antihipertenzivni učinek po enkratnem odmerku je največji od 4 do 6 ur po jemanju in traja najmanj 24 ur.

Po 24 urah je stopnja rezidualnega zaviranja angiotenzinske konvertaze velika, približno 80 %.

Pri bolnikih, ki se odzivajo na zdravljenje, dosežemo normalizacijo krvnega tlaka po enem mesecu in jo ohranjamo brez tahifilaksije.

Prekinitev zdravljenja ne povzroča povratnega učinka hipertenzije.

Perindopril ima vazodilatacijske lastnosti in obnavlja prožnost glavnih arterijskih debel, odpravlja histomorfometrične spremembe v uporovnih arterijah in zmanjša hipertrofijo levega prekata.

Če je potrebno, lahko z dodatkom tiazidnega diuretika dosežete sinergistično seštevanje učinkov.

Kombinacija zaviralca angiotenzinske konvertaze in tiazidnega diuretika zmanjša tveganje za hipokaliemijo, ki je povezano z diuretikom v monoterapiji.

Indapamid:

Indapamid ima v monoterapiji antihipertenziven učinek, ki traja 24 ur. Pojavlja se že pri odmerkih, ki imajo le minimalne diuretične lastnosti.

Antihipertenzivni učinek indapamida je sorazmeren izboljšanju podajnosti arterij in zmanjšanju skupnega ter arteriolarnega perifernega žilnega upora.

Indapamid zmanjša hipertrofijo levega prekata.

Ko je odmerek tiazidnega ali sorodnega diuretika presežen, antihipertenzivni učinek doseže plato, neželeni učinki pa se povečujejo. Če zdravljenje ni učinkovito, odmerka ne smete povečevati.

Poleg tega so dokazali, da indapamid pri bolnikih s hipertenzijo kratkoročno, srednjeročno in dolgoročno:

- nima nobenega vpliva na presnovo lipidov – trigliceridov, holesterola LDL in holesterola HDL,
- nima nobenega vpliva na presnovo ogljikovih hidratov, niti pri bolnikih s hipertenzijo in sladkorno boleznijo.

Amlodipin:

Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina temelji na neposrednem relaksacijskem vplivu na žilno gladko mišičje. Natančnega mehanizma delovanja, s katerim amlodipin olajša angino pektoris, še niso podrobno opredelili, vendar zmanjša skupno ishemično breme z naslednjima učinkoma:

Amlodipin širi periferne arteriole in s tem zmanjša skupni periferni upor (poobremenitev), ki ga mora pri svojem delovanju premagovati srce. Srčni utrip ostaja stabilen, zato taka razbremenitev srca zmanjša porabo energije in potrebe po kisiku v miokardu.

Mehanizem delovanja amlodipina obsega verjetno tudi razširitev glavnih koronarnih arterij in koronarnih arteriol, tako v normalnih kot v ishemičnih področjih. Ta razširitev poveča dostavo kisika v miokard pri bolnikih s spazmom koronarne arterije (Prinzmetalova oziroma variantna angina pektoris).

Pri bolnikih s hipertenzijo enkrat dnevno odmerjanje omogoča klinično pomembno znižanje krvnega tlaka v 24-urnem intervalu tako v ležečem kot v stoječem položaju. Zaradi počasnega začetka delovanja akutna hipotenzija ni značilna pri uporabi amlodipina.

Zdravljenja z amlodipinom niso povezovali z nobenim neželenim presnovnim učinkom ali s spremembo plazemskih lipidov, zato je primeren za uporabo pri bolnikih z astmo, sladkorno boleznijo in protinom.

Klinična učinkovitost in varnost

Študije o zbolewnosti in umrljivosti z zdravilom Triplixam niso bile izvedene.

Perindopril/indapamid:

V multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, primerjalni študiji PICXEL so z ehokardiografijo ocenjevali učinek kombinacije perindopрила/indapamida na hipertrofijo levega prekata v primerjavi z enalaprilom v monoterapiji.

V študiji PICXEL so bolnike s hipertenzijo in hipertrofijo levega prekata (opredeljeno kot indeks mase levega prekata (LVMI – left ventricular mass index) > 120 g/m² pri moških in > 100 g/m² pri ženskah) naključno razporedili v skupini, kjer so jemali kombinacijo 2 mg terc-butilaminijevega perindoprilata (ustreza 2,5 mg argininijevega perindoprilata)/0,625 mg indapamida ali 10 mg enalapрила enkrat na dan med enoletnim zdravljenjem. Odmerki so prilagajali glede na urejenost krvnega tlaka do največ 8 mg terc-butilaminijevega perindoprilata (ustreza 10 mg argininijevega perindoprilata) in 2,5 mg indapamida ali 40 mg enalapрила enkrat na dan. Samo 34 % bolnikov je vso študijo ostalo na zdravljenju z odmerkom 2 mg terc-butilaminijevega perindoprilata (ustreza 2,5 mg argininijevega perindoprilata)/0,625 mg indapamida (medtem ko je 10 mg enalapрила do konca jemalo 20 % bolnikov).

Na koncu zdravljenja se je indeks mase levega prekata v celotni populaciji naključno razporejenih bolnikov signifikantno bolj zmanjšal v skupini, ki je prejela perindopril/indapamid (-10,1 g/m²), v primerjavi s skupino, ki je prejela enalapril (-1,1 g/m²). Razlika v spremembi indeksa mase levega prekata med skupinama je znašala -8,3 (95 % interval zaupanja [-11,5 do -5]; P < 0,0001).

Boljši učinek na indeks mase levega prekata so dosegli z večjimi odmerki kombinacije perindopрила/indapamida kot z registriranimi odmerki perindopril/indapamid 2,5 mg/0,625 mg in perindopril/indapamid 5 mg/1,25 mg.

Ocenjena srednja razlika v krvnem tlaku med skupinama pri naključno razporejeni populaciji je znašala -5,8 mm Hg (95 % interval zaupanja [-7,9 do -3,7]; p < 0,0001) za sistolični in -2,3 mm Hg (95 % interval zaupanja [-3,6 do -0,9]; p = 0,0004) za diastolični krvni tlak v korist skupine, ki je prejela kombinacijo perindopрила/indapamida.

Študija ADVANCE je bila multicentrično, mednarodno, randomizirano, 2x2 faktorsko načrtovano preskušanje, katerega cilj je bil določiti koristi zniževanja krvnega tlaka s fiksno kombinacijo perindopрила/indapamida v primerjavi s placebom poleg standardnega zdravljenja (dvojno-slepa primerjava) in intenzivnega nadzora glukoze z gliklazidom MR (ciljna vrednost HbA1c 6,5 % ali manj) v primerjavi s standardnim nadzorom glukoze (načrt raziskave PROBE [Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation]) na glavne makro- in mikrožilne dogodke pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Primarni opazovani dogodek je bil povezan z večjimi makrožilnimi (srčno-žilna smrt, neusodni miokardni infarkt, neusodna možganska kap) in mikrožilnimi (novonastala nefropatija in njeno poslabšanje in očesna bolezen) dogodki.

V raziskavo je bilo vključenih skupno 11.140 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 (povprečne vrednosti: starost 66 let, ITM 28 kg/m², trajanje sladkorne bolezni 8 let, HbA1c 7,5 % in SKT/DKT 145/81 mm Hg). 83 % teh bolnikov je imelo hipertenzijo, 32 % oz. 10 % je imelo anamnezo makro- oz. mikrožilne bolezni, 27 % bolnikov je imelo mikroalbuminurijo. Sočasno zdravljenje je vključevalo zdravila za zniževanje KT (75 %), zdravila za zniževanje lipidov (35 %, v glavnem statine 28 %), acetilsalicilno kislino ali druga antitrombotična zdravila (47 %).

Bolniki so bili po 6-tedenskem obdobju uvajanja odprte terapije s kombinacijo perindopрила/indapamida in običajnega zdravila za zniževanje glukoze naključno razporejeni v skupino, ki je prejela placebo (n = 5.571), ali skupino, ki je prejela kombinacijo perindopрила/indapamida (n = 5.569).

Po spremljanju, ki je v povprečju trajalo 4,3 leta, je bil rezultat zdravljenja s kombinacijo perindopрила/indapamida signifikantno zmanjšanje relativnega tveganja za primarni opazovani dogodek za 9 % (95 % IZ [0,828;0,996], p=0.041).

Ta korist je bila posledica signifikantnega zmanjšanja relativnega tveganja za celokupno umrljivost za 14 % (95 % IZ [0,75;0,98], p = 0,025), zmanjšanja srčno-žilnih smrti za 18 % (95 % IZ [0,68;0,98], p = 0,027) in zmanjšanja skupnih ledvičnih dogodkov za 21 % (95 % IZ [0,74;0,86], p < 0,001) pri skupini, ki je prejela kombinacijo perindopрила/indapamida v primerjavi s placebom.

V preiskovani podskupini bolnikov z arterijsko hipertenzijo so opazili zmanjšanje relativnega tveganja za 9 % za sestavljene večje makro- in mikrožilne dogodke v skupini, ki je prejela kombinacijo perindopрила/indapamida v primerjavi s placebom (95 % IZ [0,82;1,00], p = 0,052).

Opazili so tudi signifikantno zmanjšanje relativnega tveganja za celokupno umrljivost za 16 % (95 % IZ [0,73;0,97], p = 0,019), srčno-žilnih smrti za 20 % (95 % IZ [0,66;0,97], p = 0,023) in zmanjšanje skupnih ledvičnih dogodkov za 20 % (95 % IZ [0,73;0,87], p < 0,001) v skupini, ki je prejela kombinacijo perindopрила/indapamida v primerjavi s placebom.

Koristni učinki zniževanja KT niso bili odvisni od koristnih učinkov, ki so jih opazili med intenzivnim nadzorom glukoze.

Amlodipin:

Cilj randomizirane, dvojno slepe študije o obolevnosti in umrljivosti, imenovane ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), je bil primerjati novejša zdravila: amlodipin 2,5-10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopril 10-40 mg/dan (zaviralec ACE) kot zdravili izbora v primerjavi s tiazidnim diuretikom klortalidonom 12,5-25 mg/dan pri bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo. Skupno 33.357 bolnikov s hipertenzijo, starih 55 let ali več, so naključno razporedili v skupine in jih v povprečju spremljali 4,9 let. Bolniki so imeli najmanj en dodaten dejavnik tveganja za koronarno srčno bolezen vključno s predhodnim miokardnim infarktom, možgansko kapjo (> 6 mesecev pred vključitvijo) ali drugo aterosklerotično srčno-žilno boleznijo v anamnezi (skupno 51,5 %), sladkorno boleznijo tipa 2 (36,1 %), holesterolom HDL < 35 mg/dl (11,6 %), hipertrofijo levega prekata, ugotovljeno z elektrokardiogramom ali ehokardiografijo (20,9 %) oziroma so bili v času raziskave kadilci (21,9 %).

Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen iz koronarne srčne bolezni (CHD – coronary heart disease) s smrtnim izidom in miokardnega infarkta brez smrtnega izida. Med zdravljenjem z amlodipinom in zdravljenjem s klortalidonom ni bilo signifikantne razlike v primarnem opazovanem dogodku: relativno tveganje 0,98 (95 % interval zaupanja [0,90-1,07], p = 0,65). Med sekundarnimi opazovanimi dogodki je bila pojavnost srčnega popuščanja (element sestavljenega kombiniranega srčno-žilnega opazovanega dogodka) pomembno višja v skupini z amlodipinom kot v skupini s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, relativno tveganje 1,38 (95 % interval zaupanja [1,25-1,52], p < 0,001)). Ni pa bilo signifikantne razlike v umrljivosti iz vseh vzrokov med zdravljenjem z amlodipinom in zdravljenjem s klortalidonom: relativno tveganje 0,96 (95 % interval zaupanja [0,89-1,02], p = 0,20).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS):

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih: ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) in VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes). Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo kardiovaskularne ali cerebrovaskularne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali kardiovaskularnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opazili večje tveganje za hiperkalemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo.

Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, kardiovaskularno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Kardiovaskularna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi pomembni resni neželeni učinki (hiperkalemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Pediatrična populacija:

Podatkov o zdravlilu Triplixam pri otrocih ni na voljo.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Triplixam za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju hipertenzije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Triplixam:

Sočasna uporaba kombinacije perindoprila/indapamida ter amlodipina ne spremeni njihovih farmakokinetičnih lastnosti v primerjavi z njihovo posamično uporabo.

Perindopril:

Absorpcija in biološka uporabnost

Po peroralnem jemanju se perindopril hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v 1 uri (perindopril je predzdravilo, perindoprilat pa aktivni presnovek). Razpolovni čas perindoprila v plazmi znaša 1 uro.

Ker uživanje hrane zmanjšuje pretvorbo v perindoprilat in zato tudi biološko uporabnost, morajo bolniki argininjev perindoprilat jemati peroralno v enem odmerku na dan, zjutraj pred obrokom.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je pri nevezanem perindoprilatu približno 0,2 l/kg. Vezava perindoprilata na beljakovine v plazmi, večinoma na angiotenzinsko konvertazo, je 20 % in je odvisna od koncentracije.

Biotransformacija

Perindopril je predzdravilo. Sedemindvajset odstotkov zaužitega odmerka perindoprila vstopa v krvni obtok v obliki aktivnega presnovka perindoprilata. Poleg aktivnega perindoprilata perindopril tvori še pet presnovkov, ki so vsi neaktivni. Perindoprilat doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3 do 4 urah.

Izločanje

Perindoprilat se iz telesa izloča z urinom, končni razpolovni čas nevezane frakcije znaša približno 17 ur, stanje dinamičnega ravnovesja pa je doseženo v 4 dneh.

Linearnost/nelinearnost

Dokazano je bilo linearno razmerje med odmerkom perindoprila in izpostavljenostjo v plazmi.

Posebne populacije

- *Starejši*: Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših bolnikih in bolnikih s srčnim ali ledvičnim popuščanjem.
- *Okvara ledvic*: Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem je zaželeno prilagajanje odmerka glede na stopnjo popuščenja (očistek kreatinina).
- *V primeru dialize*: Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.
- *Bolniki s cirozo*: Kinetika perindoprila je spremenjena pri bolnikih s cirozo, pri njih se jetrni očistek osnovne molekule zmanjša za polovico. Ker se količina nastalega perindoprilata ne zmanjša, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Indapamid:

Absorpcija

Indapamid se hitro in v celoti absorbira iz prebavnega trakta.

Največjo koncentracijo v plazmi pri ljudeh doseže približno eno uro po peroralni uporabi zdravila.

Porazdelitev

Vezava indapamida na beljakovine v plazmi je 79 %.

Biotransformacija in izločanje

Razpolovni čas izločanja je med 14 in 24 ur (povprečno 18 ur). Večkratno jemanje zdravila ne vodi do kopičenja.

Indapamid se izloča pretežno z urinom (70 % odmerka) in blatom (22 %) v obliki neaktivnih presnovkov.

Posebne populacije

Pri bolnikih z ledvičnim popuščanjem se farmakokinetika indapamida ne spremeni.

Amlodipin:

Absorpcija in biološka uporabnost

Po peroralnem vnosu terapevtskega odmerka se amlodipin dobro absorbira, največjo koncentracijo v krvi pa doseže 6-12 ur po zaužitju odmerka. Ocenjujejo, da je absolutna biološka uporabnost amlodipina od 64 % do 80 %. Vnos hrane na biološko uporabnost amlodipina ne vpliva.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije *in vitro* so pokazale, da se približno 97,5 % amlodipina v obtoku veže na proteine v plazmi.

Biotransformacija:

Amlodipin se v jetrih v velikem obsegu presnovi v neaktivne presnovke, pri čemer se v urinu izloči 10 % starševske spojine in 60 % presnovkov.

Izločanje

Končni plazemski razpolovni čas izločanja je okrog 35-50 ur, kar se ujema z odmerjanjem enkrat na dan.

Posebne populacije

- Uporaba pri starejših bolnikih: čas za doseganje vrha plazemske koncentracije amlodipina je pri mlajših in starejših osebah podoben. Očistek amlodipina je pri starejših bolnikih pogosto zmanjšan, kar

posledično pomeni povečanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja. Povečanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem je bilo skladno s pričakovanji za preučevano starostno skupino bolnikov.

- Uporaba pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter: klinični podatki o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter so zelo omejeni. Očistek amlodipina je pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter zmanjšan, kar se odraža v daljšem razpolovnem času in povečanju AUC za približno 40-60 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Perindopril:

V študijah kronične peroralne toksičnosti pri podganah ter opicah so bile tarčni organ ledvice, kjer so opazili reverzibilne poškodbe.

V študijah *in vivo* ter *in vitro* niso opazili mutagenosti.

Toksikološke študije razmnoževanja pri podganah, miših, kuncih in opicah niso pokazale nikakršnih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Vendar so za razred zaviralcev ACE dokazali, da povzročajo neželene učinke na poznejši razvoj ploda, ki so privedli do njegovega odmrtja ali prirojenih napak pri glodalcih in kuncih: opazili so poškodbe ledvic ter povečan obporodni in poporodni pogin. Plodnost ni bila okvarjena niti pri samcih niti pri samicah.

V dolgotrajnih študijah pri podganah in miših niso opazili nikakršne kancerogenosti.

Indapamid:

Največji odmerki, ki so jih peroralno dajali različnim živalskim vrstam (40 do 8000 kratni terapevtski odmerek) so pokazali poslabšanje diuretičnih lastnosti indapamida. Poglavitni simptomi zastrupitve v študijah akutne toksičnosti indapamida, ki so ga dajali intravensko ali intraperitonealno, so bili povezani s farmakološkim delovanjem indapamida, se pravi bradipneja in periferna vazodilatacija.

Rezultati testov o mutagenih in kancerogenih lastnostih indapamida so bili negativni.

Študije o vplivu na sposobnost razmnoževanja niso pokazale embriotoksičnih in teratogenih učinkov pri podganah, miših in kuncih.

Do okvare plodnosti ni prišlo niti pri podganjih samcih niti pri podganjih samicah.

Perindopril/indapamid:

Kombinacija perindopрила in indapamida je nekoliko bolj toksična kot posamezni učinkovini. Pri podganah niso opazili povečanja ledvičnih znakov. Vendar pa je kombinacija toksično delovala na prebavila pri psih in kaže, da je pri podganah toksičnost za samice povečana v primerjavi s perindoprilom.

Vseeno se navedeni neželeni učinki pojavljajo pri odmerkih, ki jih od terapevtskih loči zelo velika varnostna meja.

Predklinične študije, izvedene ločeno s perindoprilom in z indapamidom, niso pokazale genotoksičnega, kancerogenega ali teratogenega učinka.

Amlodipin:

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale kasnejši datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od maksimalnega priporočenega odmerka pri človeku, izraženega v mg/kg.

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* maksimalnega priporočenega odmerka 10 mg pri človeku, izraženega v mg/m²) amlodipin ni vplival na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili podobni odmerkom pri ljudeh, preračunano na telesno maso (mg/kg), so opazili znižane vrednosti folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter zmanjšanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Pri podganah in miših, ki so 2 leti s hrano dobivale amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne odmerke v višini 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso našli nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben maksimalnemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil pri miših, vendar ne pri podganah, blizu maksimalnega odmerka, ki so ga še prenašale.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*Na osnovi telesne mase bolnika 50 kg.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Tabletno jedro:

zmes kalcijevega karbonata in koruznega škroba: kalcijev karbonat 90 %, predgelirani koruzni škrob 10 %
mikrokristalna celuloza (E460)
natrijev karmelozat, premreženi (E468)
magnezijev stearat (E572)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
predgelirani škrob

Filmska obloga:

glicerol (E422)
hipromeloza 6mPa.s (E464)
makrogol 6000
magnezijev stearat (E572)
titanov dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Za vsebnik z 28 in s 30 filmsko obloženimi tabletami je stabilnost med uporabo 30 dni po prvem odprtju.
Za vsebnik s 100 filmsko obloženimi tabletami je stabilnost med uporabo 100 dni po prvem odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10, 28 ali 30 filmsko obloženih tablet v polipropilenskem vsebniku za tablete, opremljenem z zmanjševalcem pretoka iz polietilena nizke gostote in zamaškom iz polietilena nizke gostote, ki vsebuje sušilno sredstvo.

100 filmsko obloženih tablet v polietilenskem vsebniku za tablete visoke gostote, opremljenim z zamaškom iz polipropilena, ki vsebuje sušilno sredstvo.

Škatla z 10, 28, 30, 60 (2 vsebnika po 30 tablet), 84 (3 vsebniki po 28 tablet), 90 (3 vsebniki po 30 tablet), 100, 120 (4 vsebniki po 30 tablet), 500 tabletami (5 vsebnikov po 100 tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Servier Pharma d.o.o.
Podmilščakova ulica 24
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/14/01566/007-042

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10.03.2014
Datum zadnjega podaljšanja: 20. 5. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 5. 2023