

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Triplixam 2,5 mg/0,625 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Triplixam 10mg/2,5mg/5mg õhukese polümeerikattega tabletid
Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Triplixam 2,5 mg/0,625 mg/5 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 1,6975 mg perindopriili, mis vastab 2,5 mg-le perindopriilarginiinile, 0,625 mg indapamiidi ja 6,935 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 5 mg-le amlodipiinile.

Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3,395 mg perindopriili, mis vastab 5 mg-le perindopriilarginiinile, 1,25 mg indapamiidi ja 6,935 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 5 mg-le amlodipiinile.

Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3,395 mg perindopriili, mis vastab 5 mg-le perindopriilarginiinile, 1,25 mg indapamiidi ja 13,870 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 10 mg-le amlodipiinile.

Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 6,790 mg perindopriili, mis vastab 10 mg-le perindopriilarginiinile, 2,5 mg indapamiidi ja 6,935 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 5 mg-le amlodipiinile.

Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 6,790 mg perindopriili, mis vastab 10 mg-le perindopriilarginiinile, 2,5 mg indapamiidi ja 13,870 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 10 mg-le amlodipiinile.

INN. *Perindoprilum, indapamidum, amlodipinum.*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Triplixam 2,5/0,625/5 mg: valge, pikliku kujuga õhukese polümeerikattega tablett, 8,5 mm pikk ja 4,5 mm lai, mille ühel poolel on graveering  ja teisel poolel .

Triplixam 5/1,25/5 mg: valge, pikliku kujuga õhukese polümeerikattega tablett, 9,75 mm pikk ja 5,16 mm lai, mille ühel poolel on graveering  ja teisel poolel .

Triplixam 5/1,25/10 mg: valge, pikliku kujuga õhukese polümeerikattega tablett, 10,7 mm pikk ja 5,66 mm lai, mille ühel poolel on graveering  ja teisel poolel .

Triplixam 10/2,5/5 mg: valge, pikliku kujuga õhukese polümeerikattega tablett, 11,5 mm pikk ja 6,09 mm lai, mille ühel poolel on graveering  ja teisel poolel .

Triplixam 10/2,5/10 mg: valge, pikliku kujuga õhukese polümeerikattega tablett, 12,2 mm pikk ja 6,46 mm lai, mille ühel poolel on graveering  ja teisel poolel .

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi patsientidel, kellel perindopriil/indapamiidi ja amlodipiini samade annuste koosmanustamine on taganud piisava vererõhu languse.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Üks Triplixam'i õhukese polümeerikattega tablett päevas üksikannusena, eelistatult hommikul enne sööki.

Fikseeritud annusega kombinatsioon ei sobi ravi alustamiseks.

Juhul kui on vajalik annuse muutmine, tuleb toimeainete individuaalsed annused tiitrida eraldi.

Eripopulatsioonid

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.3 ja 4.4)

Raske neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) on ravi vastunäidustatud. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens 30...60 ml/min) on Triplixam annustes 10mg/2,5mg/5mg ja 10mg/2,5mg/10mg vastunäidustatud. Ravi soovitatakse alustada toimeainete piisava annuse kombinatsiooniga.

Tavapärane meditsiiniline jälgimine peaks hõlmama sagedast kreatiniini- ja kaaliumitaseme jälgimist. Neerukahjustusega patsientidel on perindopriili kasutamine koos aliskireeniga vastunäidustatud (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vt lõik 4.3).

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2)

Raske maksakahjustuse korral on Triplixam vastunäidustatud.

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb Triplixam'i annustada ettevaatusega, kuna nendel patsientidel ei ole kehtestatud amlodipiini annustamissoovitusi.

Eakad (vt lõik 4.4)

Perindopriilaadi eritumine eakatel on vähenenud (vt lõik 5.2).

Eakaid patsiente tohib Triplixam'iga ravida vastavalt neerufunktsioonile (vt lõik 4.3).

Lapsed

Triplixam'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

- dialüüsipatsiendid,
- ravimata dekompanseeritud südamepuudulikkusega patsiendid,
- raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min),

- mõõdukas neerukahjustus (kreatiniini kliirens alla 60 ml/min) Triplixam'i annuste puhul, mis sisaldavad perindopriili/indapamiidi kombinatsiooni 10mg/2,5mg (sh Triplixam 10mg/2,5mg/5mg ja 10mg/2,5mg/10mg),
- ülitundlikkus toimeainete, teiste sulfoonamiidide, dihidropüridiini derivaatide, teiste AKE-inhibiitorite või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes,
- anamneesis angioödeem (Quincke ödeem), mis on seotud varasema AKE-inhibiitori kasutamisega,
- pärilik või idiopaatiline angioödeem,
- raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6),
- imetamine (vt. lõik 4.6),
- hepaatiline entsefalopaatia,
- raske maksakahjustus,
- hüpokaleemia,
- raske hüpotensioon,
- šokk, sh kardiogeenne šokk,
- vasaku vatsakese väljavoolu takistus (nt raske aordistenoos),
- hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus peale ägedat müokardi infarkti,
- aliskireeni samaaegne kasutamine suhkurtõvega patsientidel või neerukahjustusega patsientidel ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kõik allpool toodud hoiatused, mis on seotud ühega toimeainetest, kehtivad ka fikseeritud kombinatsioonpreparaadile Triplixam.

Erihoiatused

Liitium

Liitiumi samaaegne manustamine perindopriili ja indapamiidi kombinatsiooniga ei ole tavaliselt soovitatav (vt. lõik 4.5).

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Tundlikel patsientidel on teatatud hüpotensioonist, süngoobist, insuldist, hüperkaleemiast ja neerufunktsiooni muutustest (sh ägedast neerupuudulikkusest), eriti seda süsteemi mõjutavate ravimite kombineerimisel. Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorit (AKEI) ja angiotensiin II retseptori blokaatorit (ARB) või aliskireeni ei soovitata kombineerida reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi kahekordse blokaadi tõttu.

Aliskireeni samaaegne kasutamine suhkurtõvega või neerukahjustusega patsientidel ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Kaaliumisäästvad ravimid, kaaliumilisandid või kaaliumi sisaldavad soolaasendajad

Perindopriili kombinatsioon kaaliumit säästvate ravimitega, kaaliumilisanditega või kaaliumi sisaldavate soolaasendajatega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Neutropeenia/agranulotsütoos/trombotsütopeenia/aneemia

AKE inhibiitorravi saavatel patsientidel on teatatud neutropeenia/agranulotsütoosi, trombotsütopeenia ja aneemia tekkest. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kellel ei ole muid komplikatsioone, esineb neutropeeniat harva. Perindopriili tuleb kasutada äärmise ettevaatlikusega veresoonte kollageenhaiguse, immuunosupressantravi, allopurinool- või prokaiinamiidravi või nende komplitseerivate tegurite kombinatsiooni korral, eriti eelneva teadaoleva neerukahjustuse korral. Mõnedel sellistel patsientidel arenes raske infektsioon, mis mõnel juhul ei allunud intensiivsele antibiootikumravile. Perindopriili kasutamisel sellistel patsientidel on soovitatav perioodiliselt kontrollida leukotsüütide arvu ja patsiente tuleb teavitada, et nad teataksid igast võimalikust infektsiooninähtusest (nt kurguvalu, palavik) (vt lõik 4.8).

Ülitundlikkus/angioödeem

AKE inhibiitoritega, sealhulgas perindopriiliga, ravi saavatel patsientidel on harva teatatud näo, jäsemete, huulte, keele, häälepaelte ja/või kõri angioödeemi tekkest. See võib tekkida ükskõik millal ravi ajal. Sellistel juhtudel tuleb ravi perindopriiliga koheselt katkestada ja jälgida patsienti kuni sümptomite täieliku taandumiseni. Juhtudel, mil turse piirneb näo ja huultega, taandub see tavaliselt ilma ravita, kuigi antihistamiinikumide kasutamine leevendab neid sümptomeid.

Angioödeem, mis on seotud kõritursegaga, võib osutada fataalseks. Juhul kui turse haarab keele, häälepaelad või kõri ning võib tekkida hingamistakistus, tuleb otsekohe rakendada esmaabi, mis hõlmab epinefriini subkutaanse lahuse 1:1000 (0,3 ml kuni 0,5 ml) manustamist ja/või hingamisteede avatuna hoidmist.

AKE-inhibiitoritega ravi saavatel mustanahalistel patsientidel on teatatud suuremast angioödeemi esinemissagedusest võrreldes mitte mustanahalistega.

Kui anamneesis on esinenud angioödeemi, mis ei ole seotud AKE inhibiitoriga, siis on suurem tõenäosus angioödeemi tekkeks ravi ajal AKE inhibiitoritega (vt lõik 4.3).

Intestinaalsest angioödeemist on AKE inhibiitoritega ravi saavatel patsientidel teatatud harva. Neil patsientidel on esinenud ülakõhu valu (iivelduse või oksendamise või ilma); mõnedel juhtudel ei eelnenud sellele näo angioödeemi ja C-1-esteraasi tase oli normaalne. Angioödeem diagnoositi ülakõhu kompuutertomograafia, ultraheli või kirurgilise protseduuri käigus ja sümptomid kadusid peale AKE inhibiitorite kasutamise lõpetamist. AKE inhibiitoritega ravi saavatel patsientidel, kellel ilmneb ülakõhu valu, peab arvestama intestinaalse angioödeemi diferentsiaaldiagnoosiga.

Anafülaktoidsed reaktsioonid desensibiliseeriva ravi ajal

On üksikuid andmeid eluohtlike anafülaktoidsete reaktsioonide kohta patsientidel, kes saavad AKE inhibiitoriga ravi ajal desensibiliseerivat ravi kiletiivaliste (mesilased, herilased) mürgiga.

Allergilistel, desensibiliseerivat ravi saavatel patsientidel peab AKE inhibiitoreid kasutama ettevaatlikult. Ravimi kasutamist tuleb vältida immunoteraapia ajal. Reaktsioone saab vältida AKE inhibiitorite ravi ajutise katkestamisega vähemalt 24 tundi enne desensibiliseerivat ravi.

Anafülaktoidsed reaktsioonid LDL-afereesi ajal

Harva on teatatud eluohtlikest anafülaktoidsetest reaktsioonidest patsientidel, kellel on läbi viidud madala tihedusega lipoproteiin (LDL)-aferees dekstraansulfaadiga. Reaktsioone saab vältida AKE inhibiitorravi ajutise katkestamisega enne igat afereesi.

Hemodialüüsi saavad patsiendid

Anafülaktoidsetest reaktsioonidest on teatatud patsientidel, kes on saanud dialüüsi *high-flux* membraane (nt AN 69®) kasutava dialüsaatoriga ning keda on samal ajal ravitud AKE inhibiitoriga. Selliste patsientide puhul peaks kaaluma teistsugust tüüpi dialüüsिमembraane või teise klassi kuuluva antihüpertensiivse ravimi kasutamist.

Rasedus

Ravi AKE inhibiitoritega ei tohi alustada raseduse ajal. Juhul kui ravi jätkamist AKE inhibiitoritega ei peeta esmavajalikuks, peavad rasedustumist planeerivad patsiendid üle minema alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille raseduse ajal kasutamise ohutusprofiil on tõestatud. Kui rasedus on avastatud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega koheselt katkestada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Hepaatile entsefalopaatia

Maksakahjustuse puhul võivad tiasiidid ja tiasiididele sarnased diureetikumid põhjustada hepaatilist entsefalopaatiat. Kui see avaldub, tuleb diureetikumi manustamine koheselt lõpetada.

Valgustundlikkus

Seoses tiasiiddiureetikumide ja tiasiididele sarnaste diureetikumide kasutamisega on teatatud valgustundlikkuse reaktsioonidest (vt lõik 4.8). Kui valgustundlikkuse reaktsioon ilmneb ravi ajal, on

soovitav ravi lõpetada. Kui diureetikumi manustamine on siiski vajalik, on soovitatav katta kehaosad päikese või kunstliku UVA-kiirguse eest.

Ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerufunktsioon

- Raske neerukahjustuse korral (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min) on ravi vastunäidustatud.
- Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens alla 60 ml/min) on ravi vastunäidustatud Triplixam'i annuste korral, mis sisaldavad perindopriili/indapamiidi kombinatsiooni annuses 10mg/2,5mg (sh Triplixam 10mg/2,5mg/5mg ja 10mg/2,5mg/10mg).
- Teadaoleva neerukahjustusega hüpertensiivsetel patsientidel, kellel analüüsid näitavad funktsionaalset neerupuudulikkust, tuleb ravi peatada ja võimalusel jätkata ravi väiksema annusega või ainult ühe komponendiga.

Sellistel patsientidel tuleb stabiilse raviperioodi ajal sageli kontrollida kaaliumi ja kreatiniini sisaldust, 2 nädalat pärast ravi alustamist ja seejärel iga kahe kuu järel. Neerupuudulikkus on peamiselt tekkinud raske südamehaigusega patsientidel või kaasuva neeruhaiguse korral, sealhulgas neeruarteri stenoos. Ravim ei ole soovitatav juhul, kui esineb bilateraalne neeruarteri stenoos või üks funktsioneeriv neer.

- Arteriaalse hüpotensiooni ja/või neerupuudulikkuse oht (südamepuudulikkuse, vee- ja elektrolüütide sisalduse vähenemise jne korral): Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi märgatavat stimuleerimist perindopriiliga on eriti täheldatud vee- ja elektrolüütide sisalduse väljendunud vähenemise korral (range naatriumivaba dieet või pikaajaline ravi diureetikumidega), algselt madala vererõhuga patsientidel, neeruarteri stenoosi korral, südame paispuudulikkuse korral või tursete ja astsiidiga maksatsirroosi korral.

AKE inhibiitor võib selle süsteemi blokeerida ning põhjustada, eriti esimese annuse manustamisel ning ravi esimesel paaril nädalal, vererõhu järsku langust ja/või kreatiniini sisalduse suurenemist plasmas, mis viitab funktsionaalsele neerupuudulikkusele. Selle algus võib harva olla äge ning tekkeae võib olla erinev. Sellistel juhtudel tuleb ravi alustada väikeste annustega ning ravi käigus annuseid suurendada ettevaatusega.

Südame isheemiatõvega või aju veresoonte haigusega patsientidel võib ülemäärane vererõhu langus põhjustada müokardi infarkti või insulti.

- Tiasiiddiureetikumid ja nendega sarnased diureetikumid toimivad täie efektiivsusega ainult juhul, kui neerufunktsioon on normaalne või kergelt häiritud (täiskasvanutel kreatiniini sisaldus vähem kui 25 mg/l, st 220 mikromooli/l).

Eakatel tuleb plasma kreatiniini tasemeid kohandada vastavalt vanusele, kehakaalule ja soole.

Diureetikumiga ravi alustamisel põhjustab vee ja naatriumi kaost tekkiv hüpovoleemia glomerulaarfiltratsiooni vähenemist. See võib põhjustada urea ja kreatiniini sisalduse suurenemist veres. Selline mööduv funktsionaalne neerupuudulikkus ei oma tagajärgi normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, kuid ta võib halvendada olemasolevat neerukahjustust.

- Neerupuudulikkusega patsientidel võib amlodipiini kasutada tavalistes annustes. Amlodipiini tasememuutused plasmas ei korreleeru neerukahjustuste astmega.
- Triplixam'i kombinatsiooni toimet ei ole neerufunktsiooni häirete korral uuritud. Neerukahjustuse korral tuleks järgida selliseid Triplixam'i annuseid, mis vastavad üksikutele toimeainetele eraldi võetuna.

Hüpotensioon ning vee ja naatriumisalduse vähenemine

- Kaasuva hüponatreemia korral (esineb eriti neeruarteri stenoosiga haigetel) on suurem risk järsu hüpotensiooni tekkeks. Seetõttu tuleb regulaarselt kontrollida kliinilisi nähte, mis viitavad vee- ja elektrolüütide sisalduse vähenemisele, mis võivad tekkida näiteks samaaegse oksendamise ja kõhulahtisuse korral. Sellistel patsientidel tuleb regulaarselt kontrollida elektrolüütide sisaldust plasmas. Väljendunud hüpotensiooni korral võib osutuda vajalikuks intravenoosse isotoonilise naatriumkloriidi lahuse infusioon. Mööduv hüpotensioon ei ole ravi jätkamise vastunäidustuseks. Pärast veremahu ja vererõhu taastamist võib raviga taas alustada kas väiksemates annustes või ühe komponendiga.
- Ravi diureetikumidega võib vähendada naatriumi sisaldust, mis võib viia tõsiste tagajärgedeni. Naatriumi sisalduse vähenemine võib algselt olla asümptomaatiline, mistõttu on vajalik regulaarne

kontroll. Naatriumi sisaldust tuleb sagedamini määrata eakatel ja maksatsirroosiga patsientidel (vt lõigud 4.8 ja 4.9).

Kaaliumisisaldus

- Indapamiidi, perindopriili ja amlodipiini kombinatsioon ei väldi hüpokaleemia teket, seda eriti diabeediga patsientidel või neerupuudulikkusega patsientidel. Nagu ükskõik millise antihüpertensiivse ravimi kombinatsioonis diureetikumidega tuleb regulaarselt jälgida kaaliumi sisaldust plasmas.
- Mõnedel patsientidel on ilmnunud ravi ajal AKE-inhibiitoritega, sealhulgas perindopriiliga, kaaliumisisalduse tõus veres. Hüperkaleemia tekkerisk on suurem patsientidel, kellel on neerupuudulikkus, neerufunktsiooni halvenemine, vanus (> 70-aastased), kontrollimatu *diabetes mellitus*, eriti dehüdratsioon, äge südame dekompensatsioon, metaboolne atsidoos ja samuti neil, kes samaaegselt kasutavad kaaliumit säästvaid diureetikume (nt spironolaktoon, eplerenoon, triamtereen või amiloriid), kes kasutavad kaaliumilisandit või kaaliumit sisaldavaid soolaasendajaid; samuti on hüperkaleemia tekkerisk suurem neil patsientidel, kes kasutavad muid ravimeid, mis tõstavad vere kaaliumisisaldust (nt hepariin). Kaaliumilisandite, kaaliumit säästvate diureetikumide või kaaliumit sisaldavate soolaasendajate kasutamine, eriti halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel, võib viia vere kaaliumisisalduse märkimisväärse tõusuni. Hüperkaleemia võib põhjustada raskeid, mõnikord fataalseid, arütmiaid. Kui eelnevalt mainitud ravimite samaaegset kasutamist peetakse vajalikuks, peab neid kasutama ettevaatlikult ja on soovitatav regulaarselt kontrollida vere kaaliumisisaldust (vt lõik 4.5).
- Kaaliumi sisalduse vähenemine ja hüpokaleemia on tiasiiddiureetikumide ja nendega sarnaste diureetikumide kasutamisel suurimaks ohuks. Kaaliumi sisalduse vähenemist alla 3,4 mmol/l tuleb vältida riskigrupi patsientidel: eakad ja raskes üldseisundis patsiendid (olenemata sellest, kas nad võtavad mitut ravimit või mitte), tursete ja astsiidiga maksatsirroosiga patsiendid, koronaarhaiguse ja südamepuudulikkusega patsiendid. Sellistel juhtudel suurendab hüpokaleemia südameglükosiidide kardiotoksilisust ja südame rütmihäirete ohtu. Riskigruppi kuuluvad ka kaasasündinud või iatrogeense QT intervalli pikenemisega patsiendid. Hüpokaleemia on bradükardia korral raskeid rütmihäireid (eriti torsades de pointes) soodustavaks faktoriks, mis võib lõppeda surmaga. Kõigil juhtudel on vajalik sagedasem kaaliumi sisalduse määramine. Esimest korda tuleb kaaliumi sisaldust plasmas määrata esimesel ravinädalal. Kaaliumi sisalduse vähenemise korral on vajalik korrigeeriv ravi.

Kaltsiumisisaldus

Tiasiiddiureetikumid ja nendega sarnased diureetikumid võivad vähendada kaltsiumi eritumist uriiniga ja põhjustada sellega kerge kuni mõõduka kaltsiumi sisalduse suurenemise plasmas. Kaltsiumi sisalduse märkimisväärne suurenemine võib olla seotud diagnoosimata hüperparatüreoidismiga. Sellistel juhtudel tuleb enne paratüreoidnäärme funktsiooni uuringut ravi katkestada.

Renovaskulaarne hüpertensioon

Renovaskulaarse hüpertensiooni ravi on revaskulariseerimine. AKE inhibiitoreid võib kasutada revaskulariseerivat operatsiooni ootaval patsientidel või nendel, kellel operatsiooni ei ole võimalik teha.

Kui Triplixam'i kirjutatakse välja patsiendile, kellel on või kahtlustatakse neeruarteristenoosi, tuleb ravi alustada haiglas väikese annusega, jälgides neerufunktsiooni ja kaaliumi sisaldust, sest mõnedel patsientidel on tekkinud funktsionaalne neerupuudulikkus, mis oli ravi katkestamisel pöörduv.

Köha

AKE inhibiitorite kasutamisel on tekkinud kuiv köha. Köha on püsiv ning kaob ravi katkestamisel. Selle sümptomi esinemisel tuleb kaaluda iatrogeenset etioloogiat. Kui siiski eelistatakse ravi jätkata AKE inhibiitoriga, võib seda kaaluda.

Ateroskleroos

Hüpotensiooni oht on kõigil patsientidel, kuid eriline ettevaatus on vajalik südame isheemiatõvega või aju verevarustuse häiretega patsientidel. Nendel juhtudel tuleb ravi alustada väiksemate annustega.

Hüpertensiivne kriis

Amlodipiini ohutus ja efektiivsus hüpertensiivse kriisi korral ei ole tõestatud.

Südamepuudulikkus/raske südamepuudulikkus

Südamepuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega.

Pikaajalises platseebokontrollitud uuringus, kus osalesid raske südamepuudulikkusega patsiendid (NYHA III ja IV aste), oli kopsuturse esinemissagedus amlodipiiniga ravitute rühmas suurem kui platseebot saanutel (vt lõik 5.1). Kui patsiendil esineb südame paispuudulikkus, tuleb kaltsiumikanali blokaatorite, sh amlodipiini kasutamisel olla ettevaatlik, sest need ravimid võivad suurendada edaspidist suremust ja kardiovaskulaarsete tüsistuste riski.

- Ravi tuleb alustada arsti järelevalvel ja väiksema algannusega raske (IV astme) südamepuudulikkusega patsientidel. Hüpertensiooniga koronaarpuudulikkusega patsientidel ei tohi lõpetada ravi beetaadrenoblokaatoritega – AKE inhibiitorit tuleb manustada lisaks beetaadrenoblokaatorile.

Aordi- või mitraalklapi stenoos/ hüpertroofiline kardiomiopaatia

Südame vasaku vatsakese väljavoolu trakti obstruktsiooniga patsientidel tuleb AKE inhibiitoreid kasutada ettevaatlikult.

Diabeedihaigetel

Ravi tuleb alustada arsti järelevalvel ja väiksema algannusega insuliinsõltuva diabeediga haigetel (kaaliumi sisalduse spontaanse suurenemise oht).

Diabeedihaigetel, kes kasutavad suukaudseid diabeediravimeid või insuliini, tuleks AKE inhibiitori kasutamise ajal, eriti ravi esimesel kuul, jälgida glükoosisisaldust.

Glükoosi sisalduse määramine on oluline diabeedihaigetel, eriti juhul, kui kaasneb madal kaaliumisisaldus.

Etnilised erinevused

Nagu kõigi teistegi AKE inhibiitorite puhul, võib perindopriili vererõhku alandav mõju olla mustanahaliste juures väiksem kui teistel. Võimalikuks põhjuseks on ilmselt madala reniinitaseme suurem levik mustanahaliste hüpertensiooniga haigete populatsioonis.

Kirurgia/anesteesia

AKE inhibiitorid võivad anesteesia ajal põhjustada hüpotensiooni, eriti juhul, kui kasutatav anesteetikum on hüpotensiivse toimega.

Seetõttu on soovitatav võimalusel katkestada ravi pikatoimelise AKE inhibiitoriga (nagu seda on perindopriil) üks päev enne kirurgilist operatsiooni.

Maksakahjustus

Harvadel juhtudel on AKE inhibiitorite kasutamisel täheldatud sündroomi, mis algab kolestaatilise ikterusega ja viib fulminantse maksanekroosi tekkeni ning (mõnikord) isegi surmani. Sellise sündroomi mehhanism on ebaselge. Patsientidel, kellel tekib ikterus või maksaensüümide aktiivsuse märkimisväärne suurenemine, tuleb ravi AKE inhibiitoriga lõpetada ja jääda arstliku järelevalve alla (vt lõik 4.8)

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; annustamissoovitusi ei ole veel antud. Seetõttu tuleb amlodipiinravi alustada annusevahemiku kõige väiksemate annustega ning rakendada ettevaatust nii ravi alustamisel kui annuste suurendamisel. Raske maksakahjustusega patsientidel võib olla vajalik annuse aeglane suurendamine koos patsiendi hoolika jälgimisega.

Triplixam'i kombinatsiooni toimet ei ole maksafunktsiooni häirete korral uuritud. Võttes arvesse iga üksiku toimeaine mõju selles kombinatsioonis on Triplixam vastunäidustatud raske maksakahjustuse korral ja kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb kasutada seda ettevaatlikult.

Kusihape

Hüperurikeemiaga patsientidel võivad tekkida podagrahood.

Eakad

Enne ravi alustamist tuleb kontrollida neerufunktsiooni ja määrata kaaliumisisaldus plasmas.

Hüpotensiooni vältimiseks peavad algannusele järgnevad annused olenema vererõhu vastusest ravile, seda eriti vee- ja elektrolüütide sisalduse vähenemise korral.

Eakatel patsientidel tuleb annuseid suurendada ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Hüperkaleemiat indutseerivad ravimid:

Osad ravimid või ravimite rühmad võivad suurendada hüperkaleemia teket: aliskireen, kaaliumisoolad, kaaliumisäästvad diureetikumid, AKE inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid, MSPVA-d, hepariinid, immuunosupresseerivad ained nagu tsüklosporiin või takroliimus, trimetoprim. Nende ravimite kombineerimine suurendab hüperkaleemia riski.

Kombinatsioonid, mis on vastunäidustatud (vt lõik 4.3):

Aliskireen: diabeetikutel või neerukahjustusega patsientidel on risk hüperkaleemia, neerufunktsiooni halvenemise ja kardiovaskulaarse haigestumise ja suremuse riski suurenemiseks.

Kombinatsioonid, mida ei soovitata kasutada:

Toimeaine	Teadaolev koostoime järgmise ainega	Koostoime teise ravimiga
perindopriil / indapamiid	Liitium	Liitiumi ja AKE-inhibiitori koosmanustamisel on teatatud vere liitiumi kontsentratsiooni ja toksilisuse suurenemisest. Perindopriili ja indapamiidi kombinatsiooni ning liitiumi kooskasutamine ei ole soovitatav, kuid juhul kui taoline kombinatsioon on vajalik, tuleb hoolikalt jälgida liitiumi sisaldust veres (vt lõik 4.4).
perindopriil	Aliskireen	Diabeetikutel või neerukahjustusega patsientidel on suurenenud risk hüperkaleemia, neerufunktsiooni halvenemise ja kardiovaskulaarse haigestumise ning suremuse tekkeks.
	Samaaegne ravi AKE inhibiitori ja angiotensiini retseptori blokaatoriga	Ateroskleroosi, südamepuudulikkuse või lõpporgani kahjustusega diabeediga patsientidel on kirjanduse andmetel AKE inhibiitori ja angiotensiini retseptori blokaatori samaaegne manustamine seotud hüpotensiooni, sünnikoobi, hüperkaleemia ja neerufunktsiooni muutuse (sh äge neerupuudulikkus) sageduse tõusuga võrreldes reniin-angiotensiin-aldosteroon süsteemi aine eraldi kasutamisega. Kahekordne blokaad (nt AKE inhibiitori kombineerimisel angiotensiin II retseptori antagonistiga) tuleb piirata individuaalselt määratletud juhtudele, jälgides neerufunktsiooni, kaaliumi taset ja vererõhku (vt lõik 4.4).
	Estramustiin	Suurenenud kõrvaltoimete risk nt angioneurootiline ödeem (angioödeem).
	Kaaliumisäästvad ravimid (nt triamtereen, amiloriid, ...), kaaliumi (soolad),	Hüperkaleemia (potentsiaalselt letaalne), eriti koos neerupuudulikkusega (lisanduv hüperkaleemiline toime). Perindopriili kasutamine koos eelpool mainitud ravimitega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). Kui samaaegne kasutus on siiski vajalik, tuleks sellise kombinatsiooni juures olla ettevaatlik ja jälgida pidevalt vere kaaliumisisaldust. Spironolaktooni kasutamine südamepuudulikkuse korral, vt. „Kombinatsioonid, mis nõuavad erilist hoolikust“.
amlodipiin	Dantroleen (infusioon)	Loomadel on pärast verapamiili manustamist koos intravenoosse dantroleeniga tekkinud hüperkaleemiast tingitud letaalne vatsakeste fibrillatsioon ja kardiovaskulaarne kollaps. Hüperkaleemia riski tõttu on soovitatav vältida kaltsiumikanali blokaatoreid, nt amlodipiini samaaegset manustamist maliigse hüpertermia ravi saavatele või maliigsele hüpertermiale kalduvatele patsientidele.
	Greipfruut või greipfruudi mahl	Mõnedel patsientidel võib see suurendada ravimi biosaadavust, mille tagajärjel tugevneb vererõhku langetav toime.

Kombinatsioonid, mis nõuavad erilist hoolikust:

Toimeaine	Teadaolev koostoime järgmise ainega	Koostoime teise ravimiga
perindopriil / indapamiid /	Baklofeen	Antihüpertensiivse toime tugevnemine. Vajadusel tuleb jälgida vererõhku ja kohandada antihüpertensiivset annust.
	Mittesteroidsed põletikuvastased ained (sealhulgas suurtes annustes atsetüülsalitsüülhape)	AKE inhibiitorite manustamisel koos mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (sh atsetüülsalitsüülhape põletikuvastase annustamisskeemiga, COX-2 inhibiitorid ja mitteselektiivsed MSPVA-d) võib tekkida antihüpertensiivse toime vähenemine. AKE inhibiitorite kasutamine koos mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega võib põhjustada neerufunktsiooni languse suurenenud riski, sh võimalikku ägedat neerupuudulikkust ja kaaliumisisalduse tõusu seerumis, eriti olemasoleva neerufunktsiooni langusega patsientidel. Seda kombinatsiooni tuleb manustada ettevaatusega, eriti eakatel. Patsientidele tuleb manustada küllaldaselt vedelikku ja jälgida neerufunktsiooni pärast kombinatsioonravi alustamist ning perioodiliselt ravi ajal.

Toimeaine	Teadaolev koostoime järgmise ainega	Koostoime teise ravimiga
perindopriil	Diabeedivastased ravimid (insuliin, suukaudsed hüpopglükeemilised ained)	Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et AKE inhibiitorite ja diabeediravimite (insuliinid, suukaudsed hüpopglükeemilised ained) samaaegne kasutamine võib suurendada vere glükoosisisaldust langetavat toimet koos hüpopglükeemia tekkeriskiga. Ilmnes, et selle fenomeni ilmumine on kõige tõenäolisem kombineeritud ravi esimestel nädalatel ja neerukahjustusega patsientidel.
	Kaaliumi mitesäästvad diureetikumid	Diureetikume kasutavad patsiendid, eriti need, kellel on soola ja/või vedeliku puudus, võivad pärast AKE inhibiitorravi alustamist kogeda järsku vererõhu langust. Hüpotensiooni tekkevõimalust võib vähendada, katkestades diureetilise ravi, suurendades vedeliku või soola manustamist enne ravi algust väikeste, aeglaselt suurenevate perindopriili annustega. Arteriaalse hüpertensiooni korral, kui eelnev ravi diureetikumiga on põhjustanud soola/vedeliku puudust tuleb diureetikumravi katkestada enne AKE inhibiitori manustamist, mille järel alustada kaaliumi mitesäästva diureetikumiga või alustada AKE inhibiitori väikse annusega, mida järk-järgult suurendatakse. Diureetikumidega ravitud südame paispuudulikkuse korral tuleb alustada AKE inhibiitori väga väikese annusega, võimalusel peale kaasneva kaaliumimitesäästva diureetikumi annuse vähendamist. Kõigil juhtudel tuleb esimestel ravinädalatel AKE inhibiitoriga jälgida neerufunktsiooni (kreatiniini taset).
	Kaaliumisäästvad diureetikumid (eplerenoon, spironolaktoon)	Eplerenoon või spironolaktoon annuses 12,5 mg kuni 50 mg päevas ja AKE inhibiitor väikeses annuses: Eelnevalt AKE inhibiitorite ja lingudiureetikumidega ravitud II-IV klassi südamepuudulikkuse (NYHA), ejektsiooni fraktsioon <40%, korral esineb risk potentsiaalselt letaalse hüperkaleemia tekkeks, eriti juhul, kui selle kombinatsiooni puhul ei jälgita soovitatud ettekirjutust. Enne kombinatsiooniga alustamist tuleb kontrollida hüperkaleemia ja neerupuudulikkuse puudumist. Ravi esimese kuu jooksul soovitatakse hoolikalt jälgida esialgu kord nädalas ja pärast kord kuus kaleemiat ja kreatineemiat.
indapamiid	<i>Torsade de pointes</i> ’t indutseerivad ravimid	Hüpokaleemia riski tõttu tuleb indapamiidi manustada ettevaatusega koos ravimitega, mis indutseerivad <i>torsade de pointes</i> ’t: - Ia klassi antiarütmikumid (kinidiin, hüdrokinidiin, disopüramiid); - III klassi antiarütmikumid (amiodaroon, dofetiliid, ibutiliid, bretüülium, sotalool); - mõned neuroleptikumid (kloorpromasiin, tsüamemasiin, levomepromasiin, tioridasiin, trifluoperasiin), bensamiidid (amisulpriid, sulpiriid, sultopriid, tiapriid), butürofenoonid (droperidool, haloperidool), teised neuroleptikumid (pimosiid); - teised: bepridiil, tsisapriid, difemaniil, intravenoosne erütromütsiin, halofantriin, misolastiin, pentamidiin, sparfloksatsiin, intravenoosne vinkamiin, metadoon, astemisool, terfenadiin. Madala kaaliumisisalduse vältimine ja vajadusel korrigeerimine: QT intervalli jälgimine.
	Amfoteritsiin (intravenoosne), glükomineralokortikosteroidid (süsteemselt manustatavad), tetrakosaktiid, stimuleerivad kõhulahtistid	B ja Suurenenud risk hüpokaleemia tekkeks (aditiivne toime). Nõutav on jälgida ja vajadusel korrigeerida kaaliumi sisaldust plasmas. Samaaegse ravi korral südameglükosiididega tuleb sellele erilist tähelepanu pöörata. Kasutada mittestimuleerivaid kõhulahtisteid.
	Südameglükosiidid	Madal kaaliumitase soodustab südameglükosiidi toksilist toimet. Jälgida kaaliumi sisaldust plasmas ja EKG-d ning vajadusel kohandada ravi.

Toimeaine	Teadaolev koostoime järgmise ainega	Koostoime teise ravimiga
amlodipiin	CYP3A4 indutseerijad	Puudub teave CYP3A4 indutseerijate toime kohta amlodipiinile. Samaaegne manustamine (nt. rifampitsiin, liht-naistepuna) võib viia amlodipiini plasmakontsentratsiooni vähenemiseni. Amlodipiini ja CYP3A4 indutseerijaid koos manustades tuleb olla ettevaatlik.
	CYP3A4 inhibiitorid	Amlodipiini samaaegsel kasutamisel koos mõõduka või tugeva CYP3A4 inhibiitoriga (proteaasi inhibiitorid, asoolitüüpi seenevastased ained, makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võivad olulisel määral suurendada ekspositsiooni amlodipiinile. Sellised FK variatsioonid võivad eakatel olla kliiniliselt rohkem väljendunud. Seega võib olla vajalik patsiendi kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

Kombinatsioonid, mille kasutamine nõuab mõningast ettevaatlikkust:

Toimeaine	Teadaolev koostoime järgmise ainega	Koostoime teise ravimiga
perindopriil / indapamiid / amlodipiin	Imipramiini-sarnased antidepressandid (tritsüklilised), neuroleptikumid	Antihüpertensiivse toime tugevnemine ja suurenenud risk ortostaatiliseks hüpotensiooniks (aditiivne toime).
	Teised antihüpertensiivsed ravimid	Teiste antihüpertensiivsete ravimite kasutamine võib põhjustada liigset vererõhu alanemist.
	Glükokortikosteroidid, tetrakosaktiid	Antihüpertensiivse toime nõrgenemine (glükokortikosteroididest põhjustatud soola ja vee retentsioon).
perindopriil	Allopurinool, tsütostaatikumid või immuunosupressandid, süsteemselt kasutatavad glükokortikosteroidid või prokaiinamiid	Samaaegne kasutamine AKE inhibiitoritega võib suurendada leukopeenia tekke riski.
	Anesteetilised ravimid	AKE inhibiitorid võivad tugevdada mõningate anesteetikumide hüpotensiivset toimet.
	Diureetikumid (tiasiidid või lingudiureetikumid)	Eelnev ravi suures annuses diureetikumiga enne perindopriiliga ravi alustamist võib põhjustada veremahu langust ja riski hüpotensiooni tekkeks.
	Gliptiinid (linagliptiin, saksagliptiin, sitagliptiin, sitagliptiin, vildagliptiin)	Suurenenud angioödeemi risk patsientidel, keda ravitakse samaaegselt AKE inhibiitoriga, kuna gliptiin vähendab dipeptidüül peptidaas IV (DPP-IV) aktiivsust.
	Sümpatomimeetikumid	Sümpatomimeetikumid võivad vähendada AKE inhibiitorite antihüpertensiivset toimet.
	Kuld	Süstitava kulla (naatriumaurotiomaal) ja AKE inhibiitori, selhulgas perindopriili, koosmanustamine on harva põhjustanud patsientidel nitritoidseid reaktsioone (sümptomiteks on näo õhetus, iiveldus, oksendamine ja hüpotensioon).
indapamiid	Metformiin	Suurenenud risk metformiini poolt põhjustatud laktatsidoosi tekkeks tingituna diureetikumide, eeskätt lingudiureetikumidega seotud neerufunktsiooni puudulikkuse võimalusest. Metformiini ei tohi kasutada juhul, kui seerumi kreatiniinisaldus ületab meestel 15 mg/l (135 mikromooli/l) ja naistel 12 mg/l (110 mikromooli/l).
	Joodi sisaldavad kontrastained	Diureetikumide poolt põhjustatud dehüdratsiooni korral suureneb ägeda neerupuudulikkuse oht, eriti pärast joodi sisaldavate kontrastainete suurte annuste kasutamist. Enne joodi sisaldavate kontrastainete manustamist tuleb haige rehüdreerida.
	Kaltsium (soolad)	Hüperkaltseemia oht, kuna uriiniga erituva kaltsiumi hulk on

<i>Toimeaine</i>	<i>Teadaolev koostoime järgmise ainega</i>	<i>Koostoime teise ravimiga</i>
		vähenenud.
	Tsüklosporiin	Plasma kreatiniinisalduse suurenemise oht ilma muutusteta ringleva tsüklosporiini sisalduses, isegi vee-/naatriumivaeguse puudumise korral.
amlodipiin	Atorvastatiin, digoksiin, varfariin või tsüklosporiin	Kliinilistes koostoimeuuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastatiini, digoksiini, varfariini ega tsüklosporiini farmakokineetikat.
	Simvastatiin	Korduv 10 mg amlodipiini manustamine samaaegselt 80 mg simvastatiiniga põhjustas 77%-lise simvastatiini ekspositsiooni suurenemise võrrelduna simvastatiini manustamisega üksinda. Amlodipiini saavatel patsientidel tuleb simvastatiini annust piirata 20 mg-ni ööpäevas.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Arvestades selles ravimis sisalduvate toimeainete toimet rasedusele ja imetamisele, ei soovitata Triplixam'i raseduse esimesel trimestril kasutada. Raseduse teisel ja kolmandal trimestril on Triplixam'i kasutamine vastunäidustatud.

Triplixam'i kasutamine rinnaga toitmise ajal on vastunäidustatud. Arvestades ravi vajadust emale, tuleb kas imetamine lõpetada või katkestada Triplixam'i kasutamine.

Rasedus

Perindopriil:

AKE inhibiitorite kasutamine raseduse esimesel trimestril ei ole soovitatav (vt lõik 4.4). AKE inhibiitorite kasutamine on vastunäidustatud raseduse teisel ja kolmandal trimestril (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Epidemioloogiline tõendusmaterjal AKE inhibiitorite teratogeensuse riski kohta kasutamise korral raseduse esimesel trimestril ei ole lõplik, kuigi väikest riski suurenemist ei saa siiski välistada. Juhul kui ravi jätkamist AKE inhibiitoriga ei peeta esmavajalikuks, peavad rasestumist planeerivad patsiendid üle minema alternatiivsele antihüpertensiivsele ravile, mille raseduse ajal kasutamise ohutusprofiil on tõestatud. Kui rasedus on avastatud, tuleb ravi AKE inhibiitoritega koheselt katkestada ja vajadusel alustada alternatiivset ravi.

AKE inhibiitori kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril indutseerib teadaolevalt inimese lootetoksilisust (neerufunktsiooni vähenemine, oligohüdramnion, koljuluude deformatsioon) ja neonataalset toksilisust (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AKE inhibiitorit on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, siis on soovitatav ultraheliga uurida neerufunktsiooni ja koljut.

Imikuid, kelle emad on kasutanud AKE inhibiitoreid, peab hoolikalt jälgima hüpotensiooni tekke osas (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Indapamiid:

Tiasiiddiureetikumide pikaajaline kasutamine raseduse kolmandal trimestril võib vähendada veremahtu emal ja seega vähendada ka uteroplatsentaarset verevoolu, mis võib põhjustada fetoplatsentaarset isheemiat ja kasvupeetust. Lisaks on harva teatatud hüpoglükeemiast ja trombotsütopeeniast vastündinutel, kui kokkupuude ravimiga on olnud vahetult enne sünnitust.

Amlodipiin:

Amlodipiini kasutamise ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud.

Loomkatsete käigus täheldati reproduktiivset toksilisust kõrgete annuste kasutamisel (vt lõik 5.3).

Imetamine

Triplixam'i kasutamine rinnaga toitmise ajal on vastunäidustatud

Perindopriil:

Kuna ei ole saadaval infot perindopriili kasutamise kohta rinnaga toitmise ajal, ei ole perindopriil soovitatav ning eelistatult tuleks kasutada alternatiivset ravi, mille ohutuse profiil rinnaga toitmise ajal on paremini tõestatud, eriti kui imetatakse vastsündinut või enneaegset imikut.

Indapamiid:

Indapamiid eritub inimese rinnapiima. Indapamiid on tiasiidisarnane diureetikum, mida on imetamise ajal seostatud piimatootmise vähenemisega või isegi lakkamisega. Ilmneda võib ülitundlikkus sulfoonamiidide derivaatide suhtes, hüpokaleemia.

Amlodipiin:

Amlodipiini eritumine rinnapiima ei ole teada.

Fertiilsus

Sage perindopriili ja indapamiidi korral:

Reproduktsoonitoksilisuse uuringud näitasid toime puudumist fertiilsusele nii emastel kui isastel rottidel (vt lõik 5.3).

Amlodipiin

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravi saavatel patsientidel on teatatud spermatoosoidide pöörduvatest biokeemilistest muutustest. Kliinilised andmed amlodipiini võimalikust toimest fertiilsusele on puudulikud. Ühes rottidega teostatud uuringus täheldati kõrvaltoimeid isasel rotil (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid Triplixam'i toimest autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole läbi viidud.

Perindopriilil ja indapamiidil ei ole toimet reaktsioonikiirusele, kuid mõnedel patsientidel võivad vererõhu langusest tekkida individuaalsed reaktsioonid.

Amlodipiinil võib olla vähene kuni mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

Kui patsiendil tekib pearinglus, peavalu, väsimus, kurnatus või iiveldus, võib reaktsioonivõime olla halvenenud. Selle tulemusena võib autojuhtimise ja masinate käsitlemise võime väheneda. Vajalik on ettevaatus, eriti ravi alguses.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete tabel

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed perindopriili, indapamiidi ja amlodipiini eraldi manustamisel on: pearinglus, peavalu, paresteesia, vertiigo, unisus, nägemishäired, tinnitus, palpitatsioonid, nahaõhetus, hüpotensioon (ja sellega seotud toimed), kõha, düspnoe, seedetrakti häired (kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, maitsetundlikkuse häired, iiveldus, düspepsia, oksendamine), sügelus, lööve, makulopapuloosne lööve, lihaskrambid, pahkluu turse, astenia, ödeem ja väsimus.

Perindopriil-, indapamiid- ja amlodipiinravi ajal on täheldatud ja teatatud järgmistest kõrvaltoimetest: Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA Organsüsteemide klass	Kõrvaltoimed	Sagedus		
		Perindopriil	Indapamiid	Amlodipiin
Vere ja	Eosinofiilia	Aeg-ajalt*	-	-

MedDRA Organsüsteemide klass lümfisüsteemi häired	Kõrvaltoimed	Sagedus		
		Perindopriil	Indapamiid	Amlodipiin
lümfisüsteemi häired	Agranulotsütoos (vt lõik 4.4)	Väga harv	Väga harv	-
	Aplastiline aneemia	-	Väga harv	
	Pantsütopeenia	Väga harv	-	-
	Hemoglobiini ja hematokriti väärtuste langus (vt lõik 4.4)	Väga harv	-	-
	Leukopeenia (vt lõik 4.4)	Väga harv	Väga harv	Väga harv
	Neutropeenia (vt lõik 4.4)	Väga harv	-	-
	Hemolüütiline aneemia	Väga harv	Väga harv	-
	Trombotsütopeenia (vt lõik 4.4)	Väga harv	Väga harv	Väga harv
Immuunsüsteemi häired	Allergilised reaktsioonid	-	-	Väga harv
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpoglükeemia (vt lõigud 4.4 ja 4.5)	Aeg-ajalt *	-	-
	Hüperkaleemia, mis on pöörduv ravimi võtmise katkestamisel (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt *	-	-
	Hüponatreemia (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt *	Teadmata	
	Hüperglükeemia	-	-	Väga harv
	Hüperkaltseemia	-	Väga harv	-
	Kaaliumipeetus ja hüpokaleemia, eriti tõsine teatud riskigrupi patsientidel (vt lõik 4.4)	-	Teadmata	-
Psühhiaatrilised häired	Unetus	-	-	Aeg-ajalt
	Meeleolumuutused (sealhulgas ärevus)	-	-	Aeg-ajalt
	Meeleoluhäired	Aeg-ajalt	-	-
	Depressioon	-	-	Aeg-ajalt
	Unehäired	Aeg-ajalt	-	-
	Segasus	Väga harv	-	Harv
Närvisüsteemi häired	Pearinglus	Sage	-	Sage
	Peavalu	Sage	Harv	Sage
	Paresteesia	Sage	Harv	Aeg-ajalt
	Vertiigo	Sage	Harv	-
	Unisus	Aeg-ajalt*	-	Sage
	Hüpesteesia	-	-	Aeg-ajalt
	Düsgeusia	Sage	-	Aeg-ajalt
	Treemor	-	-	Aeg-ajalt
	Sünkoop	Aeg-ajalt*	Teadmata	Aeg-ajalt
	Hüpertoonia	-	-	Väga harv
	Perifeerne neuropaatia	-	-	Väga harv
Silma kahjustused	Nägemishäired	Sage	-	Aeg-ajalt
	Diploopia	-	-	Aeg-ajalt
Kõrva ja labürindi kahjustused	Tinnitus	Sage	-	Aeg-ajalt
Südame häired	Palpitatsioonid	Aeg-ajalt*	-	Sage
	Tahhükardia	Aeg-ajalt*	-	-
	Angina pectoris (vt lõik 4.4)	Väga harv	-	-
	Arütmia (sealhulgas bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendusarütmia)	Väga harv	Väga harv	Väga harv
	Müokardiinfarkt, mis võib olla seotud ülemäärase hüpotensiooniga kõrge riskiga patsientidel (vt lõik 4.4)	Väga harv	-	Väga harv

MedDRA Organsüsteemide klass	Kõrvaltoimed	Sagedus		
		Perindopriil	Indapamiid	Amlodipiin
	<i>Torsade de pointes</i> (potentsiaalselt fataalne) (vt lõigud 4.4 ja 4.5)	-	Teadmata	-
Vaskulaarsed häired	Nahaõhetus	-	-	Sage
	Hüpotensioon (ja sellega seotud toimed) (vt lõik 4.4)	Sage	Väga harv	Aeg-ajalt
	Vaskuliit	Aeg-ajalt*	-	Väga harv
	Insult, mis võib olla seotud ülemäärase hüpotensiooniga kõrge riskiga patsientidel (vt lõik 4.4)	Väga harv	-	-
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha (vt lõik 4.4)	Sage	-	Väga harv
	Düspnoe	Sage	-	Aeg-ajalt
	Bronhospasm	Aeg-ajalt	-	-
	Riniit	Väga harv		Aeg-ajalt
	Eosinofiilne kopsupõletik	Väga harv	-	-
Seedetrakti häired	Kõhuvalu	Sage	-	Sage
	Kõhukinnisus	Sage	Harv	Aeg-ajalt
	Kõhulahtisus	Sage	-	Aeg-ajalt
	Maitsetundlikkuse häired	Sage	-	Aeg-ajalt
	Düspepsia	Sage	-	Aeg-ajalt
	Iiveldus	Sage	Harv	Sage
	Oksendamine	Sage	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Suukuivus	Aeg-ajalt	Harv	Aeg-ajalt
	Muutused soolestikus	-	-	Aeg-ajalt
	Igemete hüperplaasia	-	-	Väga harv
	Pankreatiit	Väga harv	Väga harv	Väga harv
	Gastriit	-	-	Väga harv
Maksa ja sapiteede häired	Maksapõletik (vt lõik 4.4)	Väga harv	Teadmata	Väga harv
	Ikterus	-	-	Väga harv
	Maksafunktsioonihäire	-	Väga harv	-
	Hepaatilise entsefalopaatia tekke võimalus maksapuudulikkuse korral (vt lõigud 4.3 ja 4.4)	-	Teadmata	-
	Sügelus	Sage	-	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Sage	-	Aeg-ajalt
	Makulopapuloosne lööve		Sage	-
	Urtikaaria (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt	Väga harv	Väga harv
	Angioödeem (vt lõik 4.4)	Aeg-ajalt	Väga harv	Väga harv
	Ülitundlikkusreaktsioonid, peamiselt nahareaktsioonid isikutel, kellel on eelsoodumus allergilistele ja astma-sarnastele reaktsioonidele	-	Aeg-ajalt	-
	Alopeetsia	-	-	Aeg-ajalt
	Purpur	-	Aeg-ajalt	Aeg-ajalt
	Naha värvuse muutused	-	-	Aeg-ajalt
	Hüperhidroos	Aeg-ajalt	-	Aeg-ajalt
	Eksanteem	-	-	Aeg-ajalt
	Valgustundlikkuse reaktsioonid	Aeg-ajalt*	Teadmata (vt lõik 4.4)	Väga harv
	Pemfigoid	Aeg-ajalt*		
	Multiforme erüteem	Väga harv	-	Väga harv
	Stevensi-Johnsoni sündroom	-	Väga harv	Väga harv
	Eksfoliatiivne dermatiit	-	-	Väga harv

MedDRA Organsüsteemide klass	Kõrvaltoimed	Sagedus		
		Perindopriil	Indapamiid	Amlodipiin
	Toksiline epidermaalne nekrolüüs	-	Väga harv	-
	Quincke's ödeem	-	-	Väga harv
	Olemasoleva ägeda dissemineerunud luupuse halvenemine	-	Teadmata	-
Lihaskrambid ja sidekoe kahjustused	Lihaskrambid	Sage	-	Aeg-ajalt
	Pahkluu turse	-	-	Sage
	Artralgia	Aeg-ajalt*	-	Aeg-ajalt
	Lihavalu	Aeg-ajalt*	-	Aeg-ajalt
Neerude ja kuseteede häired	Seljavalu	-	-	Aeg-ajalt
	Urineerimishäired, noktuuria, suurenenud urineerimissagedus	-	-	Aeg-ajalt
	Äge neerupuudulikkus	Väga harv	-	-
	Neerupuudulikkus	Aeg-ajalt	Väga harv	-
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Impotentsus	Aeg-ajalt	-	Aeg-ajalt
	Günekomastia	-	-	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Asteenia	Sage	-	Aeg-ajalt
	Väsimus	-	Harv	Sage
	Turse	-	-	Sage
	Rinnavalu	Aeg-ajalt*	-	Aeg-ajalt
	Valu	-	-	Aeg-ajalt
	Halb enesetunne	Aeg-ajalt*	-	Aeg-ajalt
	Perifeerne ödeem	Aeg-ajalt*	-	-
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik	Aeg-ajalt*	-	-
Uuringud	Kehakaalu tõus, kehakaalu langus	-	-	Aeg-ajalt
	Vere urea sisalduse suurenemine	Aeg-ajalt*	-	-
	Seerumi kreatiniini sisalduse suurenemine	Aeg-ajalt*	-	-
	Seerumi bilirubiinisalduse suurenemine	Harv	-	-
	Maksaensüümide aktiivsuse tõus	Harv	Teadmata	Väga harv
	Pikenenud QT elektrikardiogrammil (vt lõigud 4.4 ja 4.5)	-	Teadmata	-
	Glükoosi sisalduse suurenemine veres	-	Teadmata	-
	Kusihappe sisalduse suurenemine veres	-	Teadmata	-
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Minestus	Aeg-ajalt*	-	-

* Sagedus on arvestatud kõrvaltoimete kliiniliste uuringute käigus avastatud spontaansete teatiste alusel

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Info Triplixam'i üleannustamise kohta inimesel puudub.

Perindopriili/indapamiidi kombinatsiooni üleannustamise kõige sagedasem kõrvaltoime on hüpotensioon, mis võib vahel esineda samaaegselt koos iivelduse, oksendamise, soolespasmide, uimasuse, unisuse, segasuse, anuuriani progresseeruda võiva oliguuriaga (hüpotensiooni tingitud). Võivad esineda ka soolade- ja veetasakaalu häired (madal naatriumi- ja kaaliumisisaldus).

Esimeseks ravivõtteks peaks olema manustatud ravimi eemaldamine maoloputuse ja/või söepreparaatide manustamise teel. Seejärel tuleks haiglas püüda taastada vedeliku ja elektrolüütide tasakaalu kuni nende näitajate normaliseerumiseni.

Kui tekib raskekujuline hüpotensioon, tuleb patsient paigutada lamavasse asendisse, pea madalamale. Vajadusel tuleb manustada kas intravenoosselt füsioloogilist lahust või kasutada mõnda teist meetodit veremahu taastamiseks.

Perindopriil, perindopriili aktiivne vorm, on eemaldatav dialüüsi teel (vt lõik 5.2).

Amlodipiini tahtliku üleannustamise kohta inimestel on vähe kogemusi.

Olemasolevad andmed viitavad, et üleannustamine võib tekitada liigset perifeerset vasodilatatsiooni ja tõenäoliselt ka refleksstahhükardiat. On teatatud märkimisväärse ja tõenäoliselt pikenenud süsteemse hüpotensiooni tekkest kuni letaalse lõppega šokini.

Amlodipiini üleannustamise tagajärjel tekkinud kliiniliselt oluline hüpotensioon vajab aktiivset kardiovaskulaarset tuge, sealhulgas pidevat südame ja respiratoorse funktsiooni jälgimist, jäsemete ülestõstmist ning tsirkuleeriva vedelikumahu ning uriinierituse jälgimist.

Veresooni ahendavate ainete manustamine võib aidata taastada soonte toonust ja vererõhku, kui nende kasutamine ei ole vastunäidustatud. Kasulik võib olla ka kaltsiumglükonaadi intravenoosne manustamine, kuna sel on vastupidine toime kaltsiumikanali blokaadile.

Mõningatel juhtudel võib kasu olla maoloputusest. On täheldatud, et aktiivsöe manustamine tervetele vabatahtlikele 2 tunni jooksul pärast 10 mg amlodipiini manustamist vähendas amlodipiini imendumist.

Kuna amlodipiin seondub valkudega suurel määral, ei anna dialüüsi tegemine tõenäoliselt mingit kasu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite kombinatsioonid. ATC kood: C09BX01

Triplixam on kolme antihüpertensiivse toimeaine kombinatsioon, millel on üksteist täiendavad mehhanismid hüpertensiooniga patsiendi vererõhu kontrollimiseks. Perindopriilarginiini sool on angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori, klorosulfamöüülide klassi kuuluva diureetikumi, indapamiidi ja dihidropüridiini rühma kuuluva kaltsiumiooni sissevoolu inhibiitori, amlodipiini kombinatsioonpreparaat.

Triplixam'i farmakoloogilised omadused tulenevad tema toimeainetest eraldi võetuna. Lisaks perindopriili/indapamiidi kahe toimeaine kombineerimisel tekkiv aditiivne-sünergistlik toime.

Toimemehhanism

Perindopriil:

Perindopriil on angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitor. Selle ensüümi toimel tekib angiotensiin I-st vasokonstriktorsete omadustega angiotensiin II. Sellele lisaks stimuleerib perindopriil neerupealistes aldosterooni sekretsiooni ja soodustab vasodilatatiivse toimega bradükiniini lagunemist inaktiivseteks heptapeptiidideks.

Sellest on ka tingitud:

- aldosterooni sekretsiooni vähenemine;
- plasma reniini aktiivsuse tõus, mis on tingitud sellest, et aldosteroon ei edasta enam negatiivse tagasiside signaale;
- perifeerse resistentsuse langus. See toime on väljendunud lihaste ja neerude veresoontes ning pikaaegse ravi korral ei kaasne sellega soolade ja veepeetust või reflektorset tahhükardiat kroonilise ravi korral.

Perindopriili antihüpertensiivne toime on olemas ka nendel patsientidel, kellel reniini sisaldus on madal või normis.

Perindopriili toime on tingitud tema aktiivsest metaboliidist, perindopriilast. Teised metaboliidid ei ole aktiivsed.

Perindopriil vähendab südame töö koormust:

- tänu veenide vasodilatatsioonile. See efekt on ilmselt tingitud prostaglandiinide metabolismi muutustest: eelkoormuse vähenemine;
- totaalse perifeerse resistentsuse vähenemine: järelkoormuse vähenemine.

Südamepuudulikkusega patsientidel teostatud uuringud on näidanud, et:

- vasaku ja parema vatsakese täitumisrõhk väheneb;
- totaalne perifeerne vastupanu väheneb;
- südame väljutusmaht suureneb ja südame indeks paraneb;
- lokaalne verevool lihastes paraneb;

Koormustestide tulemused on samuti paranenud.

Indapamiid:

Indapamiid on indoolringi sisaldav sulfoonamiidi derivaat, mis farmakoloogilise klassifikatsiooni kohaselt kuulub tiasiiddiureetikumide hulka. Indapamiid pärssib naatriumi reabsorptsiooni neerukoos. Indapamiid suurendab naatriumi ja kloriidide ning vähesel määral ka kaaliumi ja magneesiumi eritumist uriiniga; selle tulemusena suureneb eritava uriini hulk ja antihüpertensiivne toime.

Amlodipiin:

Amlodipiin on dihüdropüridiiniidide gruppi kuuluv kaltsiumioonide sisenemisinhibiitor (aeglase kanali blokaator või kaltsiumioonide antagonist), mis takistab kaltsiumioonide transmembraanset transporti südame ja veresoonte silelihasrakkudesse.

Farmakodünaamilised toimed

Perindopriil/indapamiid:

Sõltumata hüpertensiivsete patsientide vanusest alandab perindopriil/indapamiid kombinatsioon annusest sõltuvalt nii süstoolset kui diastoolset vererõhku nii seisvas kui lamavas asendis patsientidel. Kliinilistes uuringutes leiti, et perindopriili ja indapamiidi kooskasutamisel oli vererõhku alandaval toimel sünergiline mõju võrreldes iga toote eraldi manustamisega.

Perindopriil:

Perindopriil toimib aktiivselt kõigi hüpertensiooni raskusastmete (kerge, mõõdukas, raske) korral. Täheledatakse nii süstoolse kui diastoolse rõhu alanemist nii selili kui püstiasendis.

Maksimaalne hüpotensiivne toime saabub 4...6 tundi pärast ühekordset perindopriili annust ja toime püsib 24 tundi.

Angiotensiini konverteeriv ensüüm on blokeeritud ligikaudu 80% ulatuses ka 24 tundi pärast ravimi manustamist.

Ravile reageerivatel patsientidel normaliseerub vererõhk ühekuulise ravimi kasutamise järel ja see efekt jääb püsima ilma toime nõrgenemiseta (tahhüfülaksiata).

Ravi katkestamine ei põhjusta hüpertensiooni osas tagasilöögi fenomeni.

Perindopriilil on vasodilatatiivne toime ning ta taastab peamiste arteriaalsete veresoonte elastsuse, korrigeerib resistentsust tagavate arterite histomorfomeetrilisi muutusi ja vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

Vajadusel lisatav tiasiidi tüüpi diureetikum põhjustab täiendavat farmakoloogilist sünergismi.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitori ja tiasiiddiureetikumi kombinatsioon vähendab hüpokaleemia riski, mis tekiks juhul, kui kasutataks ainult diureetikumi.

Indapamiid:

Indapamiidil on monoteraapiana kasutades vererõhku alandav toime, mis kestab 24 tundi. See toime ilmneb annustes, mille kasutamisel diureetiline toime on minimaalne.

Ravimi vererõhku langetav toime on proportsionaalne arteriaalse süsteemi elastsuse paranemise ning totaalse perifeerse resistentsuse vähenemisega.

Indapamiid vähendab vasaku vatsakese hüpertroofiat.

Tiasiiddiureetikumi ja tiasiidi tüüpi diureetikumi annuse suurendamisel saavutab nende ravimite vererõhku langetav toime maksimumi, samas kui kõrvaltoimed sagenevad ja süveneb nende raskusaste. Kui ravi ei ole efektiivne, ei tohi annust suurendada.

On tõestatud, et nii lühiajalise, keskmise pikkusega, kui pikaajalise ravi jooksul indapamiid:

- ei mõjuta lipiidide metabolismi: triglütseriide, LDL-kolesterooli, HDL-kolesterooli,
- ei mõjuta süsivesikute metabolismi, isegi mitte kõrgvererõhutõvega diabeeti põdevatel patsientidel.

Amlodipiin:

Amlodipiini antihüpertensiivne toime tuleneb selle otsesest lõõgastavast toimest veresoonesina silelihastele. Täpset mehhanismi, mille abil amlodipiin põhjustab stenokardiavalude taandumise, ei ole veel määratletud; siiski on teada, et amlodipiin alandab kogu isheemilist koormust kahel järgneval viisil:

Amlodipiin laiendab perifeerseid arterioole, vähendades seega üleüldist perifeerset resistentsust (järelkoormust), mille vastu süda pidevalt töötab. Stabiilse südame löögisageduse korral väheneb alanenud koormusega südames müokardi energiatarbimine ning hapnikuvajadus.

Amlodipiini toimemehhanism hõlmab tõenäoliselt ka peamiste koronaararterite ja –arterioolide laiendamist, seda nii normaalsetes kui ka isheemilistes piirkondades. Veresoonte dilatatsiooni tõttu paraneb hapniku transport südamelihasesse nendel patsientidel, kellel esineb koronaarspasme (Prinzmetali ehk variantstenokardia).

Hüpertensiooniga patsientidel alandab amlodipiini ühekordne annus ööpäevas vererõhku kliiniliselt olulisel määral nii lamavas kui seisvas asendis kogu 24 tunniks. Kuna amlodipiini toime algab aeglaselt, ei esine amlodipiini manustamisel kõrvaltoimena ägedat hüpotensiooni.

Pärast amlodipiini kasutamist ei leitud mingeid metaboolseid kõrvaltoimeid ega muutusi plasmalipiidide osas ning amlodipiini kasutamine on sobiv ka astma-, diabeedi- ning podagrahaigetel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Triplixam'i toimet haigestumisele ja suremusele ei ole uuritud.

Perindopriil/indapamiid:

Multitsentrilises, randomiseeritud, topeltpimedas kontrollitud uuringus PICXEL hinnati ehk hokardiograafia abil perindopriili/indapamiidi kombinatsiooni toimet vasaku vatsakese hüpertroofiale (LVH) võrreldes enalapriili monoteraapiaga.

PICXEL uuringus randomiseeriti vasaku vatsakese hüpertroofiaga (LVH) hüpertensiivsed patsiendid (defineerituna vasaku vatsakese massi indeksina (LVMI) $>120 \text{ g/m}^2$ meestel ja $>100 \text{ g/m}^2$ naistel) üheaastaseks raviks kas perindopriil-tert-butüülamiin 2 mg (ekvivalentne 2,5 mg perindopriil arginiinile)/indapamiid 0,625 mg gruppi või enalapriili gruppi (10 mg üks kord ööpäevas). Annust kohandati vastavalt saavutatud vererõhu väärtustele, annusteni 8 mg perindopriili-tert-butüülamiini (ekvivalentne 10 mg perindopriil arginiinile), 2,5 mg indapamiidi ning 40 mg enalapriili üks kord päevas. Ainult 34% katsealustest raviti jätkuvalt 2 mg perindopriil-tert-butüülamiini (ekvivalentne 2,5 mg perindopriilarginiinile) / 0,625 mg indapamiidiga (versus 20% enalapriili 10 mg).

Ravi lõppedes vähenes randomiseeritud patsientidel LVMI oluliselt rohkem perindopriili/indapamiidi rühmas ($-10,1 \text{ g/m}^2$), võrreldes enalapriili rühmaga ($-1,1 \text{ g/m}^2$). LVMI muutuse erinevus rühmade vahel oli $-8,3$ (95% CI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0.0001$).

Suuremate perindopriili/indapamiidi annuste juures avaldus parem LVMI-t vähendav toime kui perindopriili/indapamiidi 2,5 mg/0,625 mg ja perindopriili/indapamiidi 5 mg/1,25 mg ravimi jaoks on ametlikult kinnitatud.

Süstoolse vererõhu hinnanguline rühmadevaheline keskmine erinevus kogu randomiseeritud populatsioonis oli -5.8 mmHg (95% CI (-7.9, -3.7), $p < 0.0001$) ja diastoolse vererõhu keskmine erinevus oli vastavalt -2.3 mmHg (95% CI (-3.6,-0.9), $p = 0.0004$), mis näitab et süstoolne/diastoolne vererõhk langes perindopriili/indapamiidi rühmas oluliselt rohkem.

Uuring ADVANCE oli mitmekeskuseline, rahvusvaheline, randomiseeritud, 2x2 faktoriaalse ülesehitusega uuring, mille eesmärk oli kindlaks määrata perindopriili/ indapamiidi fikseeritud kombinatsiooni vs platseebo vererõhku langetava toime tõhusus peamiste makrovaskulaarsete ja mikrovaskulaarsete tüsistuste suhtes II tüüpi diabeediga patsientidel kui seda kasutati lisaks standardravile (topeltptime võrdlus) ja gliklasiidi toimeainet modifitseeritud vabastaval ravimvormil (MR) baseeruvale intensiivsele glükoosisisaldust langetavale ravistrateegiale (HbA1c sihtväärtus 6,5% või alla selle) vs standardsele glükoosisisaldust vähendavale ravile (PROBE [*Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation*, pimehindamisega prospektiivne randomiseeritud avatud uuring] disain). Esmane tulemusnäitaja hõlmas peamiste makrovaskulaarsete (kardiovaskulaarne surm, mittefataalne müokardiinfarkt, mittefataalne insult) ja mikrovaskulaarsete (esmakordselt tekkinud neuropaatia ja silmahaigus või nende süvenemine) tüsistusjuhtude kombinatsiooni.

Kokku kaasati uuringusse 11140 II tüüpi diabeediga patsienti (keskmised väärtused: vanus 66 aastat, kehamassiindeks (KMI) 28 kg/m², diabeedi kestus 8 aastat, HbA1c 7,5% ja süstoolne/diastoolne vererõhk 145/81 mmHg). Nendest 83%-l esines hüpertensioon, 32%-l ja 10%-l oli anamneesis vastavalt makro- või mikrovaskulaarne haigus ning 27%-l esines mikroalbuminuuria. Samaaegne ravi sisaldas vererõhku langetavaid ravimeid (75%), lipiididesisaldust langetavaid ravimeid (35%, peamiselt statiinid 28%), aspiriini või teisi antitrombootilisi ravimeid (47%).

Pärast 6-nädalast sissejuhatavat perioodi, mille käigus saadi avatud ravi perindopriili/indapamiidi kombinatsiooniga ning tavapärast glükoosisisaldust vähendavat ravi, randomiseeriti patsiendid saama platseebot ($n=5571$) või perindopriili/indapamiidi kombinatsiooni ($n=5569$).

Pärast keskmiselt 4,3 aastat kestnud jälgimist saavutati perindopriili/indapamiidiga esmase tulemusnäitaja suhtelise riski märkimisväärne vähenemine 9% võrra (95%CI [0,828;0,996], $p=0,041$). Selle tagas 14% üldise suremuse (95%CI [0,75;0,98], $p=0,025$), 18% kardiovaskulaarse suremuse (95%CI [0,68;0,98], $p=0,027$) ja 21% kõigi renaalsete tüsistuste (95%CI [0,74;0,86], $p<0,001$) suhtelise riski märkimisväärne vähenemine perindopriili/indapamiidi grupis platseebogrupiga võrreldes.

Huvipakkuvas hüpertensiooniga patsientide alagrupis täheldati kombineeritud peamiste makrovaskulaarsete ja mikrovaskulaarsete tüsistuste suhtelise riski vähenemist 9% võrra perindopriili/indapamiidi grupis platseebogrupiga võrreldes (95%CI [0,82;1,00], $p=0,052$).

Täheldati ka üldise suremuse suhtelise riski 16% (95%CI [0,73;0,97], $p=0,019$), kardiovaskulaarse suremuse suhtelise riski 20% (95%CI [0,66;0,97], $p=0,023$) ja kõikide renaalsete tüsistuste suhtelise riski 20% (95%CI [0,73;0,87], $p<0,001$) märkimisväärset vähenemist perindopriili/indapamiidi grupis platseebogrupiga võrreldes.

Vererõhku langetava ravi tõhusus ei sõltunud intensiivse glükoosisisaldust vähendava ravistrateegia toimest.

Amlodipiin:

Uuemate medikamenttoossete raviskeemide võrdlemiseks viidi läbi randomiseeritud topeltptime haigestumuse/suremuse uuring nimetusega Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT), milles kasutati esmavaliku ravimina amlodipiini annuses 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriili annuses 10...40 mg ööpäevas (AKE inhibiitor) võrreldes tiasiiddiureetikum kloortalidooniga annuses 12,5...25 mg ööpäevas kerge kuni mõõduka hüpertensiooni raviks.

Kokku randomiseeriti ja jälgiti keskmiselt 4,9 aasta jooksul 33 357 hüpertensiooniga patsienti vanuses 55 aastat või rohkem. Neil patsientidel oli vähemalt üks täiendav CHD riskitegur, sh varasem müokardiinfarkt või insult (> 6 kuud enne uuringusse kaasamist) või muu aterosklerootilise kardiovaskulaarse haiguse dokumenteeritud juht (keskmiselt 51,5%); II tüüpi diabeet (36,1%); HDLkolesterool < 35 mg/dl (11,6%); vasema vatsakese hüpertroofia, diagnoositud elektrokardiogrammi või ehhokardiograafia abil (20,9%); käesolevalt sigarettide suitsetaja (21,9%).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli fataalne südame isheemiatõbi (*coronary heart disease*, CHD) või mittefataalne müokardiinfarkt. Amlodipiinipõhise ravi ja kloortalidooni põhise ravi esmased tulemusnäitajad ei erinenud olulisel määral: RR 0,98 95% UI (0,90...1,07) $p=0,65$. Teiste tulemusnäitajate seas oli südamepuudulikkuse (kombineeritud kardiovaskulaarse tulemusnäitaja komponent) esinemissagedus oluliselt suurem amlodipiini rühmas, võrreldes kloortalidooni rühmaga (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% UI [1,25...1,52] $p<0,001$). Kuid puudusid erinevused igal põhjusel suremuse osas amlodipiinipõhise ja kloortalidoonipõhise ravi puhul. RR 0,96 95 % ja UI [0,89...1,02] $p=0,20$.

Lapsed:

Andmed Triplixam'i kasutamise kohta lastel puuduvad.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Triplixam'iga läbi viidud uuringute tulemused laste kõigi alarühmade kohta hüpertensiooni korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Triplixam:

Perindopriili/indapamiidi ja amlodipiini koosmanustamine ei muuda nende farmakokineetilisi omadusi võrreldes nende eraldi manustamisega.

Perindopriil:

Imendumine ja biosaadavus

Perindopriil imendub suukaudse manustamise järgselt kiiresti, plasmakontsentratsiooni maksimum saabub 1 tunni jooksul (perindopriil on eelravim ja perindopriilaat on aktiivne metaboliit). Perindopriili poolestusaeg plasmas on ligikaudu 1 tund. Kuna toit vähendab perindopriili muutmist perindopriilaadiks ning sellest tulenevalt ka biosaadavust, tuleks perindopriilarginiini päevane annus manustada hommikuti enne sööki.

Jaotumine

Seondumata perindopriilaadi jaotusruumala on ligikaudu 0,2 l/kg. Perindopriilaat seondub plasmavalkudega, peamiselt angiotensiini konverteeriva ensüümiga (see on kontsentratsioonist sõltuv), 20% ulatuses.

Biotransformatsioon

Perindopriil on eelravim, 27% manustatud ravimist jõuab vereringesse selle aktiivse metaboliidi perindopriilaadina. Lisaks aktiivsele perindopriilaadile, tekib veel 5 inaktiivset metaboliiti. Perindopriilaadi maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 3...4 tunni jooksul.

Eritumine

Perindopriilaat eritub uriiniga, mitteseotud fraktsiooni poolväärtusaeg on 17 tundi, mistõttu tasakaalukontsentratsioon saabub 4 päeva jooksul.

Lineaarsus/mittelineaarsus

On tõestatud, et perindopriili annus ja selle kontsentratsioon plasmas on lineaarselt seotud.

Eripopulatsioonid

- *Eakad:* perindopriilaadi eritumine on vähenenud eakatel ning samuti südame- või neerupuudulikkusega patsientidel.
- *Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid:* neerupuudulikkuse korral on soovitatav annuse kohandamine sõltuvalt kahjustuse astmest (kreatiniini kliirens).
- *Dialüüsi korral:* perindopriilaadi kliirens on 70 ml/min.
- *Tsirroosiga patsiendid:* perindopriilaadi farmakokineetika on muutunud maksatsirroosiga haigetel, perindopriili maksakliirens on vähenenud poole võrra. Samas ei ole tekkiva perindopriilaadi moodustumine vähenenud ja annust ei ole vaja korrigeerida (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Indapamiid:

Imendumine

Indapamiid imendub kiiresti ja täielikult seedetrakti kaudu.

Inimestel saavutab maksimaalse taseme veres ligikaudu üks tund peale toote suukaudset manustamist.

Jaotumine

Seondumine plasmavalkudega on 79%.

Metabolism ja eritumine

Eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on 14...24 tundi (keskmiselt 18 tundi). Korduval manustamisel ravim ei kumuleeru.

Eritub inaktiivsete metaboliitidena peamiselt uriini (70% annusest) ja roojaga (22%).

Eripopulatsioonid

Farmakokineetilised näitajad ei muutu neerupuudulikkusega haigetel.

Amlodipiin:

Imendumine ja biosaadavus

Pärast raviannuste suukaudset manustamist imendub amlodipiin hästi, saavutades maksimaalse taseme veres 6...12 tundi pärast annustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Toit ei muuda amlodipiini biosaadavust.

Jaotumine

Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringutes on näidatud, et ligikaudu 97,5% ringlevast amlodipiinist on seondunud plasmavalkudega.

Metabolism

Amlodipiin metaboliseeritakse maksas ulatuslikult inaktiivseteks metaboliitideks, kusjuures 10% ravimist eritub uriinis algühendina ja 60% metaboliitidena.

Eritumine

Plasma eliminatsiooni lõplik poolväärtusaeg varieerub 35-st tunnist 50 tunnini, mis sobib ravimi annustamisega üks kord ööpäevas.

Eripopulatsioonid

- Kasutamine eakatel: amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg on nii eakatel kui noorematel patsientidel sarnane. Eakatel patsientidel võib hakata kliirens vähenema, mistõttu võib suureneda AUC ja poolväärtusaeg. Erinevates uuritud vanusegruppides vastasid AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja tõusu tulemused südamepuudulikkusega patsientidel oodatule.
- Kasutamine maksakahjustusega patsientidel: amlodipiini manustamise kohta maksakahjustusega patsientidele on olemas väga vähe andmeid. Maksapuudulikkusega patsientidel on amlodipiini kliirens aeglustunud, mille tagajärjel pikeneb poolväärtusaeg ja suureneb AUC (ligikaudu 40...60%).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Perindopriil:

Korduvtoksilisuse suukaudsetes uuringutes (rottidel ja ahvidel) olid sihtmärkorganiks neerud, kuid neerukahjustus oli mööduv.

In vitro ja *in vivo* uuringutes ei ole täheldatud mutageensust.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes (rotid, hiired, küülikud ja ahvid) ei ilmnenud embrüotoksilisust ega teratogeensust. Siiski on andmeid, et angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid mõjutavad loote arengut hilises faasis, mis võib viia näriliste ja küülikute loote surmani ja kaasasündinud toimeteni: on täheldatud neerukahjustusi ja peri- ning postnataalse suremuse suurenemist. Kartsinogeensust rottidel ja hiirtel pikaaegsetes uuringutes ei täheldatud.

Indapamiid:

Erinevatele loomaliikidele suukaudselt manustatud suurimate annuste (raviannusest 40 kuni 8000 korda suuremad) korral on näidatud indapamiidi diureetiliste toimete tugevnemist. Olulisemad mürgistuse sümptomid akuutse toksilisuse uuringutes indapamiidiga, mida manustati intravenoosselt või intraperitoneaalselt, olid seotud indapamiidi farmakoloogilise toimega, s.o bradüpnöe ja perifeerne vasodilatatsioon.

Indapamiidil ei ole uuringutes täheldatud mutageenseid ega kartsinogeenseid toimeid.

Fertiilsus ei halvenenud isas- ega emasloomadel.

Perindopriil/indapamiid:

Perindopriil/indapamiidi kombinatsiooni toksilisus on veidi suurem kui tema komponentidel. Rottidel ei ole suurenenud neerukahjustust leitud. Kombinatsioon on põhjustanud gastrointestinaalset toksilisust koertel ja näib, et tiinetel rottidel on toksiline toime tugevam (võrreldes perindopriiliga).

Siiski, need kõrvaltoimed on esinenud annustes, mis on palju suuremad kui terapeutilised doosid.

Prekliinilised uuringud, mis viidi läbi perindopriili ja indapamiidiga eraldi, ei näidanud genotoksilist, kartsinogeenset ega teratogeenset toimet.

Amlodipiin:

Reproduktiooni uuringutes rottidel ja hiirtel täheldati poegimise hilinemist, poegimise kestuse pikenemist ja pesakondade elulemuse vähenemist annuste juures, mis olid mg/kg alusel ligikaudu 50 korda suuremad kui maksimaalne soovitatav annus inimesel.

Rottidel, kes said raviks amlodipiini (isased 64 päeva ja emased 14 päeva enne paaritumist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (mis on mg/m² alusel 8 korda* suurem kui maksimaalne soovitatav annus inimesel - 10 mg), puudus mõju viljakusele. Teises uuringus rottidel, milles isased rotid said 30 päeva jooksul raviks amlodipiinbesilaati annuses, mis oli mg/kg alusel võrreldav inimese annusega, leiti, et plasmas vähenes folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni tase ja vähenes sperma tihedus ja küpsete spermatiidide ja Sertoli rakkude arv.

Rottidel ja hiirtel, kes said kahe aasta jooksul raviks amlodipiini koos söögiga kontsentratsioonides, mis andsid ööpäevaseks annusetasemeks arvestuslikult 0,5, 1,25 või 2,5 mg/kg ööpäevas, ei leitud mingeid tõendeid kartsinogeensuse kohta. Suurim annus (hiirtel sama ja rottidel kahekordne* võrreldes mg/m² alusel maksimaalse soovitatava raviannusega 10 mg) oli ligilähedane maksimaalse talutava annusega hiirte puhul, kuid mitte rottidel.

Mutageensuse uuringutes ei leitud mingeid ravimiga seotud toimeid ei geeni- ega kromosoomitasemel.

*Põhineb patsiendi kehakaalul 50 kg

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Kaltsiumkarbonaadi tärglise segu: kaltsiumkarbonaat 90%, eelželatiniseeritud maisitärklis 10%

Mikrokristalliline tselluloos (E460)

Naatriumkroskarmelloos (E468)

Magneesiumstearaat (E572)

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Eelželatiniseeritud tärklis

Tableti kate:

Glütserool (E422)

Hüpromelloos 6mPa.s (E464)

Makrogool 6000

Magneesiumstearaat (E572)

Titaandioksiid (E 171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Purk 30 õhukese polümeerikattega tabletiga: kõlblikkusaeg pärast esmast avamist on 30 päeva.

Purk 100 õhukese polümeerikattega tabletiga: kõlblikkusaeg pärast esmast avamist on 100 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 või 30 õhukese polümeerikattega tabletti polüpropüleenist purgis, mis sisaldab madala tihedusega polüetüleenist voolavuse vähendajat ja millel on madalatihedusega polüetüleenist kork, mis sisaldab kuivatusainet.

100 õhukese polümeerikattega tabletti kõrgtihedast polüetüleenist purk, millel on polüpropüleenist kork, mis sisaldab kuivatusainet.

Karp sisaldab 10, 30, 60 (kaks 30 tabletti sisaldava purgiga), 90 (kolm 30 tabletti sisaldava purgiga), 100, 500 tabletti (viis 100 tabletti sisaldava purgiga).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Triplixam 2,5 mg/0,625 mg/5 mg: 835114

Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg: 835014

Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg: 834914

Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg: 835314

Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg: 835714

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27.01.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juunis 2014