

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg, filmomhulde tabletten

Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg, filmomhulde tabletten

Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg, filmomhulde tabletten

Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Triplixam 2,5 mg/0,625 mg/5 mg: Eén filmomhulde tablet bevat 1,6975 mg perindopril, overeenkomend met 2,5 mg perindopril arginine, 0,625 mg indapamide en 6,935 mg amlodipine besilaat overeenkomend met 5 mg amlodipine.

Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg: Eén filmomhulde tablet bevat 3,395 mg perindopril, overeenkomend met 5 mg perindopril arginine, 1,25 mg indapamide en 6,935 mg amlodipine besilaat overeenkomend met 5 mg amlodipine.

Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg: Eén filmomhulde tablet bevat 3,395 mg perindopril, overeenkomend met 5 mg perindopril arginine, 1,25 mg indapamide en 13,870 mg amlodipine besilaat overeenkomend met 10 mg amlodipine.



Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg: Eén filmomhulde tablet bevat 6,790 mg perindopril, overeenkomend met 10 mg perindopril arginine, 2,5 mg indapamide en 6,935 mg amlodipine besilaat overeenkomend met 5 mg amlodipine.



Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg: Eén filmomhulde tablet bevat 6,790 mg perindopril, overeenkomend met 10 mg perindopril arginine, 2,5 mg indapamide en 13,870 mg amlodipine besilaat overeenkomend met 10 mg amlodipine.



Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.



3. FARMACEUTISCHE VORM



Filmomhulde tablet.

Triplixam 2,5/0,625/5 mg: witte, oblonge, filmomhulde tablet, 8,5 mm lang en 4,5 mm breed, gegraveerd met  aan de ene kant en  aan de andere kant.

Triplixam 5/1,25/5 mg: witte, oblonge, filmomhulde tablet, 9,75 mm lang en 5,16 mm breed, gegraveerd met  aan de ene kant en  aan de andere kant.

Triplixam 5/1,25/10 mg: witte, oblonge, filmomhulde tablet, 10,7 mm lang en 5,66 mm breed, gegraveerd met  aan de ene kant en  aan de andere kant.

Triplixam 10/2,5/5 mg: witte, oblonge, filmomhulde tablet, 11,5 mm lang en 6,09 mm breed, gegraveerd met  aan de ene kant en  aan de andere kant.

Triplixam 10/2,5/10 mg: witte, oblonge, filmomhulde tablet, 12,2 mm lang en 6,46 mm breed, gegraveerd met  aan de ene kant en  aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Triplixam is geïndiceerd als substitutietherapie voor de behandeling van essentiële hypertensie bij patiënten die reeds onder controle worden gehouden met perindopril/indapamide vaste-dosiscombinatie en amlodipine, die op hetzelfde dosisniveau wordt ingenomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Eén Triplixam filmomhulde tablet per dag als enkelvoudige dosis, bij voorkeur in de ochtend en vóór een maaltijd ingenomen.

De vaste-dosiscombinatie is niet geschikt als initiële behandeling.

Indien een verandering in de dosering nodig is, dient titratie te worden gedaan met de individuele componenten.

Speciale populatie

Nierfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3 en 4.4)

Bij ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 30 ml/min), is behandeling gecontra-indiceerd.

Bij patiënten met matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30-60 ml/min), is Triplixam in de doses 10 mg/2,5 mg/5 mg en 10 mg/2,5 mg/10 mg gecontra-indiceerd. Het is raadzaam de behandeling te beginnen met de adequate dosering van de vrije combinatie.

De gebruikelijke medische follow-up omvat regelmatige controle van creatinine en kalium.

Gelijktijdig gebruik van perindopril met aliskiren is gecontra-indiceerd bij patiënten met nierfunctiestoornis (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubriek 4.3).

Leverfunctiestoornis (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2)

Bij ernstige leverfunctiestoornis is Triplixam gecontra-indiceerd.

Bij patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornis dient men voorzichtig te zijn met het toedienen van Triplixam, daar doseringsaanbevelingen voor amlodipine bij deze patiënten niet zijn vastgesteld.

Ouderen (zie rubriek 4.4)

De eliminatie van perindoprielaat is verminderd bij de ouderen (zie rubriek 5.2).

Ouderen kunnen overeenkomstig de nierfunctie met Triplixam worden behandeld (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Triplixam bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Dialysepatiënten
- Patiënten met onbehandeld gedecompenseerd hartfalen
- Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 30 ml/min)
- Matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring lager dan 60 ml/min) voor Triplixamdoses die een combinatie van 10 mg/2,5 mg perindopril/indapamide bevatten (d.w.z., Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg en 10 mg/2,5 mg/10 mg)
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor andere sulfonamiden, voor dihydropyridinederivaten, enige andere ACE-remmer of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Voorgeschiedenis van angio-oedeem (oedeem van Quincke) in verband met een eerdere behandeling met ACE-remmers (zie rubriek 4.4)
- Erfelijk/idiopathisch angio-oedeem
- Tweede en derde trimesters van de zwangerschap (zie rubrieken 4.4 en 4.6)
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)
- Hepatische encefalopathie

- Ernstige leverfunctiestoornis
- Hypokaliëmie
- Ernstige hypotensie
- Shock, inclusief cardiogene shock
- Obstructie van het linker ventriculaire uitstroomtraject (bijv. hoge graad aortastenose)
- Hemodynamisch instabiel hartfalen na acuut myocardinfarct
- Het gelijktijdig gebruik van TRIPLIXAM met aliskiren-bevattende geneesmiddelen bij patiënten met diabetes mellitus of nierinsufficiëntie (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alle waarschuwingen in relatie tot elke component, zoals hieronder vermeld, dienen ook betrekking te hebben op de vaste combinatie van Triplixam.

Bijzondere waarschuwingen

Lithium

De combinatie van lithium met de combinatie van perindopril en indapamide wordt gewoonlijk niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS)

Er is bewijs dat bij gelijktijdig gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren het risico op hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) toeneemt. Dubbele blokkade van RAAS door het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten of aliskiren wordt daarom niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Als behandeling met dubbele blokkade absoluut noodzakelijk wordt geacht, mag dit alleen onder supervisie van een specialist plaatsvinden en moeten de nierfunctie, elektrolyten en bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen niet gelijktijdig te worden ingenomen door patiënten met diabetische nefropathie.

Kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituten

De combinatie van perindopril en kaliumsparende geneesmiddelen, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituten wordt gewoonlijk niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Neutropenie/agranulocytose/trombocytopenie/anemie

Neutropenie/agranulocytose, trombocytopenie en anemie zijn gemeld bij patiënten die ACE-remmers ingenomen hadden. Bij patiënten met een normale nierfunctie en geen andere gecompliceerde factoren, komt neutropenie zelden voor. Perindopril moet met uiterste voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een collageen vasculaire ziekte, immunosuppressieve behandeling, behandeling met allopurinol of procainamide, of een combinatie van deze gecompliceerde factoren, met name als er een eerder beschadigde nierfunctie is. Bij sommige van deze patiënten ontwikkelden zich ernstige infecties bij welke in enkele gevallen een intensieve antibiotica behandeling niet aansloeg. Als perindopril bij dergelijke patiënten gebruikt is, wordt geadviseerd om periodiek de hoeveelheid witte bloedlichaampjes te controleren en patiënten moet opgedragen worden om enig teken van infectie (bijv. keelpijn, koorts) te melden (zie rubriek 4.8).

Overgevoeligheid/ angio-oedeem

In zeldzame gevallen is angio-oedeem van het gezicht, de ledematen, lippen, tong, glottis en/of larynx beschreven bij patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, inclusief perindopril. Dit kan op elk moment tijdens de behandeling optreden. In dergelijke gevallen moet de behandeling met perindopril onmiddellijk worden gestaakt en moet de patiënt grondig worden gecontroleerd om er zeker van te zijn dat symptomen geheel verdwenen zijn, alvorens de patiënt te laten gaan. In die gevallen waarin de zwelling beperkt bleef tot het gezicht en de lippen loste de aandoening zich in het algemeen op zonder behandeling, alhoewel antihistaminica bruikbaar waren bij het doen verdwijnen van de symptomen.

Angio-oedeem samen met larynxoedeem kan dodelijk zijn. Indien er sprake is van zwelling van de tong, glottis of larynx, met als waarschijnlijk gevolg verstopping van de luchtweg, moet een gepaste behandeling

onmiddellijk toegediend worden, wat kan zijn een subcutane epinefrine oplossing 1:1000 (0,3 ml tot 0,5 ml) en/of moeten maatregelen genomen worden om zeker te zijn van een open luchtweg.

Er is melding gemaakt dat patiënten van het negroïde ras die ACE-remmers gebruiken een grotere kans op het krijgen van angio-oedeem hebben dan niet-negroïde patiënten.

Patiënten met een voorgeschiedenis van angio-oedeem niet gerelateerd aan een behandeling met ACE-remmers zullen een verhoogd risico op het krijgen van angio-oedeem hebben als zij ACE-remmers gebruiken (zie rubriek 4.3).

Bij patiënten die behandeld werden met ACE-remmers werd zelden intestinaal angio-oedeem gemeld. Deze patiënten hadden pijn in de buik (met of zonder misselijkheid of braken); in bepaalde gevallen was er geen voorafgaand faciaal angio-oedeem en waren de C-1 esterase niveaus normaal. Het angio-oedeem werd gediagnosticeerd via procedures waaronder een abdominale CT-scan, of ultrasoon of bij een chirurgische ingreep en de symptomen verdwenen nadat de behandeling met ACE-remmer werd stopgezet. Intestinaal angio-oedeem moet worden overwogen bij de differentiële diagnose van patiënten die ACE-remmers nemen en buikpijn hebben.

Anafylactoïde reacties tijdens desensibilisatie

Er zijn geïsoleerde meldingen van patiënten die bij gebruik van ACE-remmers en een gelijktijdige desensibilisatiebehandeling met antigif tegen Hymenoptera (bijen, wespen) aanhoudende levensbedreigende anafylactische reacties doormaakten. ACE-remmers dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij allergische patiënten die een desensibilisatiebehandeling ondergaan, en vermeden te worden bij patiënten die immunotherapie tegen gifstoffen ondergaan. Deze reacties kunnen echter voorkomen worden door tijdelijke stopzetting, minstens 24 uur van te voren, van de behandeling van ACE-remmers bij patiënten die zowel ACE-remmers als desensibilisatie nodig hebben.

Anafylactoïde reacties tijdens LDL-afereze

Zelden hebben patiënten die ACE-remmers gebruikten gedurende een low density lipoproteïne (LDL)-afereze met dextraansulfaat levensbedreigende anafylactische reacties ondervonden. Deze reacties werden vermeden door tijdelijke stopzetting van de behandeling met ACE-remmers vóór iedere afereze.

Hemodialyse patiënten

Er is melding gemaakt van anafylactische reacties bij patiënten die tegelijkertijd behandeld werden met een ACE-remmer en dialyse met high-flux membranen (bijv. AN 69®). Bij deze patiënten moet er overwogen worden een ander type dialyse membraan te gebruiken of een ander soort antihypertensie middel.

Zwangerschap

Gedurende zwangerschap moet er niet begonnen worden met ACE-remmers. Tenzij continuering van ACE-remmer behandeling essentieel wordt bevonden moeten patiënten die een zwangerschap plannen overgaan op een andere anti-hypertensie behandeling welke een vastgesteld veilig profiel heeft voor gebruik tijdens zwangerschap. Indien zwangerschap wordt gediagnosticeerd moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt worden en indien van toepassing, moet er gestart worden met een andere therapie (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Hepatische encefalopathie

Bij een verminderde leverfunctie kunnen thiaziden en verwante diuretica hepatische encefalopathie veroorzaken. In dat geval dient toediening van het diureticum onmiddellijk te worden gestaakt.

Fotosensitiviteit

Er is melding gemaakt van gevallen van fotosensitiviteitsreacties met thiaziden en verwante diuretica (zie rubriek 4.8). Als er een fotosensitiviteitsreactie optreedt tijdens de behandeling is het aan te raden de behandeling te staken. Als het noodzakelijk geacht wordt het diureticum opnieuw toe te dienen, dan is het aan raden om de aan de zon of kunstmatige UVA blootgestelde delen te beschermen.

Voorzorgsmaatregelen voor gebruik

Nierfunctie

- Bij ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) is de behandeling gecontra-indiceerd.
- Voor patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 60 ml/min) is behandeling met Triplixam doses die 10 mg/2,5 mg perindopril/indapamidecombinatie bevatten (d.w.z., Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg en 10 mg/2,5 mg/10 mg) gecontra-indiceerd.
- Bij bepaalde hypertensiepatiënten zonder bestaande duidelijke nierlaesies, bij wie functionele nierinsufficiëntie wordt geconstateerd op basis van bloedtests, moet de behandeling worden gestaakt; de behandeling kan eventueel worden hervat met een lagere dosis of met slechts een van de werkzame bestanddelen.

Bij deze patiënten dienen als normale medische routine de kalium- en creatinewaarden regelmatig te worden gecontroleerd, twee weken na het begin van de behandeling en daarna eens per twee maanden wanneer de therapeutische instelling stabiel is. Nierfalen is vooral gemeld bij patiënten met ernstig hartfalen of een onderliggend nierfalen, bijvoorbeeld nierarteriostenose.

Het geneesmiddel wordt gewoonlijk niet aanbevolen in geval van een bilaterale nierarteriostenose of wanneer slechts één nier functioneert.

- Risico op arteriële hypotensie en/of nierinsufficiëntie (in gevallen van hartinsufficiëntie, water- en elektrolytdepletie, enz...): Bij patiënten die aanvankelijk een lage bloeddruk hadden, patiënten met nierarteriostenose, congestief hartfalen of cirrose met oedeem en ascites is bij perindopril een aanzienlijke stimulatie van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem waargenomen, vooral tijdens sterke depletie van water en elektrolyten (streng natriumbepert dieet of langdurige behandeling met diuretica).

Wanneer dit systeem door een ACE-remmer wordt geblokkeerd kan zich, vooral bij de eerste toediening en tijdens de eerste twee weken van de behandeling, een plotselinge bloeddrukdaling en/of een stijging van de plasmacreatininespiegels voordoen, wat wijst op een functionele nierinsufficiëntie. Soms ontstaat dit plotseling, hoewel het echter zelden voorkomt, en de tijd tot manifestatie van deze afwijking varieert sterk. In dergelijke gevallen moet de behandeling met een lagere dosis worden begonnen en langzaam worden opgebouwd. Dezelfde aandacht is gewenst bij patiënten met ischemisch hartlijden of cerebrovasculaire ziekte bij wie een buitensporige daling van de bloeddruk tot een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident zou kunnen leiden.

- Thiaziden en verwante diuretica zijn alleen volledig effectief wanneer de nierfunctie normaal is of slechts licht aangetast (creatininespiegels lager dan ongeveer 25 mg/l, d.w.z. 220 µmol/l voor een volwassene). Bij ouderen moet de waarde van plasmacreatininespiegels worden aangepast in relatie tot leeftijd, gewicht en geslacht.

Hypovolemie, secundair aan het verlies van water en natrium veroorzaakt door het diureticum bij het begin van de behandeling veroorzaakt een vermindering in glomerulaire filtratie. Het kan resulteren in een verhoging in bloedureum en creatininespiegels. Deze kortstondige functionele nierinsufficiëntie heeft geen nadelig gevolg bij patiënten met normale nierfunctie maar kan een reeds bestaand nierfunctiestoornis echter verslechteren.

- Amlodipine kan bij patiënten met nierfalen in normale doses worden gebruikt. Veranderingen in amlodipineplasmaconcentraties hebben geen correlatie met de mate van nierfunctiestoornis.
- Het effect van de combinatie Triplixam is niet getest bij nierfunctiestoornis. Bij nierfunctiestoornis dienen Triplixam doses die van de individuele afzonderlijk ingenomen componenten te respecteren.

Hypotensie en water- en natriumdepletie

- Er bestaat een risico op plotselinge hypotensie in aanwezigheid van reeds bestaande natriumdepletie (met name bij personen met renale arteriostenose). Daarom dienen systematische tests te worden uitgevoerd naar klinische tekenen van water- en elektrolytdepletie, die kan optreden bij een intercurrente episode van diarree of braken. Bij dergelijke patiënten dient regelmatig controle van plasma-elektrolyten te worden uitgevoerd.

Bij duidelijke hypotensie kan de implementatie van een intraveneuze infusie van isotonische zoutoplossing nodig zijn.

Hypotensie van voorbijgaande aard is geen contra-indicatie voor voortzetting van de behandeling. Na herstel van een bevredigend bloedvolume en bevredigende bloeddruk kan de behandeling opnieuw worden gestart, hetzij op een lagere dosis of met slechts één van de bestanddelen.

- Elke behandeling met diuretica kan een verlaging van de natriumspiegels veroorzaken, wat ernstige consequenties kan hebben. Verlaging van natriumspiegels kan aanvankelijk asymptomatisch zijn en

regelmatig testen is daarom noodzakelijk. Testen dienen vaker te worden uitgevoerd bij ouderen en patiënten met cirrose (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

Kaliumspiegels

- De combinatie van indapamide met perindopril en amlodipine voorkomt het begin van hypokaliëmie bij diabetische patiënten of bij patiënten met nierfalen niet. Zoals bij elk antihypertensivum in combinatie met een diureticum, dient het controleren van plasmakaliumspiegels regelmatig te worden uitgevoerd.
- Bij sommige patiënten die met ACE-remmers behandeld werden, inclusief perindopril, is een verhoogd serumkalium waargenomen. Risicofactoren voor het krijgen van hyperkaliëmie zijn o.a. die met nierinsufficiëntie, verslechtering van de nierfunctie, leeftijd (> 70 jaar), diabetes mellitus, tussentijdse events, met name dehydratatie, acute cardiale decompensatie, metabolische acidose en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, eplerenon, triamteren of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers, of patiënten die andere medicijnen gebruiken die in verband worden gebracht met een verhoogd serumkalium (bijv. heparine). Het gebruik van kaliumsupplementen, kaliumsparende diuretica of kaliumhoudende zoutvervangers kan leiden tot een significante verhoging van het serumkaliumspiegel met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Hyperkaliëmie kan ernstige, soms dodelijke aritmie veroorzaken. Als gelijktijdig gebruik van bovengenoemde geneesmiddelen noodzakelijk wordt geacht moet er voorzichtigheid geboden worden en regelmatige controle van de serumkaliumspiegel plaatsvinden (zie rubriek 4.5).
- Bij gebruik van thiaziden en verwante diuretica is kaliumdepletie met hypokaliëmie de belangrijkste risicofactor. De kans op verlaagde kaliumspiegels (<3,4 mmol/l) moet worden voorkomen bij bepaalde risicogroepen - bijvoorbeeld bij ouderen en/of mensen in een slechte voedingstoestand, ongeacht of zij al andere geneesmiddelen gebruiken, bij cirrotische patiënten met oedeem en ascites, en bij mensen met een coronaire aandoening of hartfalen.

In dergelijke gevallen verhoogt de hypokaliëmie de cardiotoxiciteit van hartglycosiden en de kans op ritmestoornissen.

Ook mensen met een verlengd QT-interval lopen risico, ongeacht de oorzaak van de verlenging (congenitaal of iatrogeen). Hypokaliëmie is dan, evenals bradycardie, een uitlokkende factor voor het begin van ernstige ritmestoornissen, in het bijzonder mogelijk fatale torsades de pointes.

In alle bovengenoemde situaties is het nodig de kaliumspiegels vaker te controleren. De eerste meting van plasma kaliumspiegels moet worden gedaan tijdens de eerste week na het begin van de behandeling.

Eventueel te lage kaliumspiegels moeten worden gecorrigeerd.

Calciumspiegels

Thiaziden en verwante diuretica kunnen leiden tot een verminderde calciumexcretie in de urine en kunnen een lichte, voorbijgaande stijging van de calciumconcentratie in het plasma veroorzaken. Duidelijk verhoogde calciumspiegels kunnen verband houden met niet eerder herkende hyperparathyreoïdie. In zulke gevallen moet de behandeling worden gestaakt voordat de bijniersklierfunctie wordt onderzocht (zie rubriek 4.8).

Renovasculaire hypertensie

De behandeling voor renovasculaire hypertensie is revascularisatie. Desondanks kunnen ACE-remmers gunstig zijn bij patiënten die lijden aan renovasculaire hypertensie die wachten op corrigerende chirurgie of wanneer een dergelijke chirurgie niet mogelijk is.

Wanneer Triplixam wordt voorgeschreven aan patiënten met bekende of vermoedelijke renale arteriële stenose, dient behandeling met een lage dosis te worden gestart in een ziekenhuis en dienen nierfunctie en kaliumspiegels te worden gecontroleerd, daar sommige patiënten een functionele nierinsufficiëntie hebben ontwikkeld die reversibel was na het staken van de behandeling.

Hoest

Bij gebruik van ACE-remmers is een droge hoest beschreven. Kenmerkend voor deze hoest is de hardnekkigheid, en het verdwijnen ervan na staken van de behandeling. Als deze klacht zich voordoet moet met een iatrogene etiologie rekening worden gehouden. Als het gebruik van een ACE-remmer toch de voorkeur heeft, kan wellicht voortzetting van de behandeling worden overwogen.

Atherosclerose

Het risico van hypotensie bestaat bij alle patiënten maar men dient bijzonder voorzichtig te zijn bij patiënten met ischemische hartziekte of cerebrale circulatoire insufficiëntie, waarbij de behandeling wordt gestart op een lage dosis.

Hypertensieve crisis

De veiligheid en werkzaamheid van amlodipine bij hypertensieve crisis is niet vastgesteld.

Hartfalen/ernstige hartinsufficiëntie

Patiënten met hartfalen moeten behoedzaam worden behandeld.

Tijdens een langetermijn, placebo-gecontroleerd onderzoek bij patiënten met ernstig hartfalen (NYHA klasse III en IV) was de gerapporteerde incidentie van longoedeem hoger bij de met amlodipine behandelde groep dan bij de placebogroep. Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van calciumkanaalblockers, inclusief amlodipine, bij patiënten met congestief hartfalen, daar zij het risico van toekomstige cardiovasculaire incidenten en mortaliteit kunnen verhogen.

Bij patiënten met ernstige hartinsufficiëntie (graad IV) dient behandeling te worden gestart onder medisch toezicht met een verlaagde aanvangsdosis. Behandeling met bèta-blokkers bij hypertensieve patiënten met coronaire insufficiëntie dient niet te worden gestopt: De ACE-remmer dient te worden toegevoegd aan de bèta-blokker.

Aorta- of mitralisklepstenose/hypertrofe cardiomyopathie

Bij patiënten met een obstructie in de bloedafvoer uit de linker ventrikel dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van ACE-remmers.

Diabetische patiënten

Bij patiënten met insuline-afhankelijke diabetes mellitus (spontane tendens tot verhoogde kaliumspiegels), dient behandeling met een verlaagde aanvangsdosis onder medisch toezicht te worden gestart.

Bij diabetici die voorheen werden behandeld met orale antidiabetica of insuline, dienen de glykemiespiegels nauwlettend te worden gecontroleerd, met name tijdens de eerste maand van de behandeling met een ACE-remmer.

Het controleren van bloedglucose is belangrijk bij diabetici, met name wanneer de kaliumspiegels laag zijn.

Etnische verschillen

Evenals bij andere ACE-remmers is perindopril blijkbaar minder effectief in het verlagen van de bloeddruk bij negroïde mensen dan bij niet-negroïde mensen, mogelijk door een hogere prevalentie van een lage renine status bij mensen van het zwarte ras met een hoge bloeddruk.

Chirurgie/Anesthesie

ACE-remmers kunnen hypotensie veroorzaken in gevallen van anesthesie, vooral wanneer het toegediende anaestheticum een middel is met hypotensief potentieel.

Het is daarom raadzaam waar mogelijk één dag vóór de chirurgische ingreep te stoppen met de behandeling met langwerkende ACE-remmers zoals perindopril.

Leverfunctiestoornis

ACE-remmers zijn zelden in verband gebracht met een syndroom dat begint met cholestatische geelzucht en zich ontwikkelt tot fulminante hepatische necrose en (soms) overlijden. Het mechanisme van dit syndroom is niet bekend. Patiënten die ACE-remmers ontvangen en die geelzucht of duidelijke verhogingen van leverenzymen ontwikkelen dienen te stoppen met de ACE-remmer en geschikte medische vervolgbehandeling te ontvangen (zie rubriek 4.8).

De halfwaardetijd van amlodipine wordt verlengd en AUC-waarden zijn hoger bij patiënten met leverfunctiestoornis; er zijn geen doseringsaanbevelingen vastgesteld. Amlodipine dient daarom aan de lage kant van het doseringsbereik te worden geïnitieerd en men dient voorzichtig te zijn, zowel bij de aanvangsbehandeling als bij het verhogen van de dosis. Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis kan trage dosistitratie en zorgvuldig monitoren nodig zijn.

Het effect van de combinatie Triplixam is niet getest bij leverfunctiestoornis. Wanneer rekening wordt gehouden met het effect van elke individuele component van deze combinatie, is Triplixam gecontra-

indiceerd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis en men dient voorzichtig te zijn bij patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornis.

Urinezuur

Bij patiënten met hyperuricemie kan de frequentie van jichtaanvallen toenemen.

Ouderen

De nierfuncties en kaliumspiegels dienen vóór aanvang van de behandeling te worden getest. De aanvangsdosis wordt vervolgens aangepast conform de bloeddrukrespons, met name in gevallen van water- en elektrolytdepletie, om plotseling begin van hypotensie te vermijden.

Bij ouderen dient men voorzichtig te zijn met het verhogen van de amlodipinedosering (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De gegevens uit klinische studies laten zien dat dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) bij het gecombineerde gebruik van ACE-remmers, angiotensine II-receptorantagonisten en aliskiren, in verband wordt gebracht met een hogere frequentie van bijwerkingen zoals hypotensie, hyperkaliëmie en een verminderde nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkel geneesmiddel dat op het RAAS werkt (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.1).

Geneesmiddelen die hyperkaliëmie induceren:

Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie verhogen: aliskiren, kaliumzouten, kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine-II receptorenantagonisten, NSAID's, heparinen, immunosuppressiva zoals ciclosporine of tacrolimus, trimethoprim. De combinatie van deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hyperkaliëmie.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3):

Aliskiren: Bij diabetische of patiënten met nierfunctiestoornis, risico van hyperkaliëmie, verslechtering van nierfunctie en verhoging van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen:

Component	Bekende interactie met het volgende product	Interactie met ander geneesmiddel
perindopril / indapamide	Lithium	Reversibele verhogingen van serumlithiumconcentraties en toxiciteit zijn gemeld tijdens gelijktijdige toediening van lithium en ACE-remmers. Gebruik van perindopril in combinatie met indapamide met lithium wordt niet aanbevolen, maar wanneer de combinatie nodig blijkt te zijn, dient zorgvuldig controleren van serumlithiumspiegels te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4).
perindopril	Aliskiren	Bij andere patiënten dan diabetici of patiënten met met nierfunctiestoornis, risico van hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en verhoging van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (zie rubriek 4.4).
	Gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensine-receptorblokker	In de literatuur is gerapporteerd dat bij patiënten met vastgestelde atherosclerotische ziekte, hartfalen, of bij diabetes met eindorgaanbeschadiging, gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensine-receptorblokker in verband is gebracht met een hogere frequentie van hypotensie, syncope, hyperkaliëmie en verslechtering van de nierfunctie (inclusief acuut nierfalen) in vergelijking met het gebruik van een enkelvoudig renine-angiotensine-aldosteronsysteemmiddel. Dubbele blokkering (bijv. door het combineren van een ACE-remmer met een angiotensine II receptorantagonist) dient beperkt te blijven tot individueel gedefinieerde gevallen met nauwlettend controleren van de nierfunctie, kaliumspiegels en bloeddruk (zie rubriek 4.4).
	Estramustine	Risico van verhoogde bijwerkingen zoals angioneurotisch oedeem (angio-oedeem).

Component	Bekende interactie met het volgende product	Interactie met ander geneesmiddel
	Kaliumsparende geneesmiddelen (bijv. triamteren, amiloride,...), kalium (zouten)	Hyperkaliëmie (potentieel letaal), met name samen met nierfunctiestoornis (additieve hyperkalemische effecten). De combinatie van perindopril met de bovengenoemde geneesmiddelen wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Wanneer gelijktijdig gebruik desondanks is geïndiceerd, dient men voorzichtig te zijn met het gebruik ervan en dient regelmatig te worden gecontroleerd op serumkalium. Voor gebruik van spironolacton bij hartfalen, zie "Gelijktijdig gebruik waarvoor speciale zorg nodig is".
amlodipine	Dantroleen (infusie)	Bij dieren werden letaal ventrikelfibrilleren en cardiovasculaire collaps opgemerkt in verband met hyperkaliëmie na toediening van verapamil en intraveneus dantroleen. In verband met het risico van hyperkaliëmie wordt geadviseerd gelijktijdige toediening van calciumkanaalblockers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die gevoelig zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.
	Grapefruit of grapefruitsap	De biologische beschikbaarheid kan bij sommige patiënten worden verhoogd met als resultaat toegenomen bloeddrukverlagende effecten.

Gelijktijdig gebruik waarvoor speciale zorg nodig is:

Component	Bekende interactie met het volgende product	Interactie met ander geneesmiddel
perindopril / indapamide	Baclofen	Verhoogd antihypertensief effect. Controleer de bloeddruk en pas indien nodig antihypertensieve dosering aan.
	Niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (inclusief acetylsalicylzuur in hoge doses)	Wanneer ACE-remmers gelijktijdig worden toegediend met niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (d.w.z. acetylsalicylzuur op anti-inflammatoire doseringsregimes, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's), kan er verzwakking van het antihypertensieve effect optreden. Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers en NSAID's kan leiden tot een verhoogd risico van verslechtering van de nierfunctie, inclusief mogelijk acuut nierfalen, en verhoging van serumkalium, met name bij patiënten met een reeds bestaande slechte nierfunctie. Men dient voorzichtig te zijn met het toedienen van de combinatie, met name bij ouderen. Patiënten dienen adequaat te worden gehydrateerd en na aanvang van gelijktijdige behandelingen en daarna periodiek dient men controle van de nierfunctie te overwegen.
perindopril	Antidiabetica (insuline, orale hypoglycaemica)	Epidemiologische onderzoeken hebben aangetoond dat gelijktijdige toediening van ACE-remmers en antidiabetica (insuline, orale hypoglycaemica) een verhoogd bloedglucose-verlagend effect kunnen veroorzaken met een risico op hypoglykemie. Het optreden van dit verschijnsel leek waarschijnlijker tijdens de eerste weken van combinatiebehandeling bij patiënten met nierfunctiestoornis.
	Niet-kaliumsparende diuretica	Patiënten op diuretica en met name die patiënten met een volume- en/of zoutdepletie, kunnen na aanvang van de behandeling met een ACE-remmer excessieve verlaging van de bloeddruk ondervinden. De mogelijkheid van hypotensieve effecten kan worden verminderd door te stoppen met het diureticum, door het volume of de zoutopname te verhogen voorafgaand aan het instellen van behandeling met lage en progressieve doses perindopril. Bij arteriële hypertensie, wanneer eerdere behandeling met diuretica zout-/volumedepletie kan hebben veroorzaakt, moet hetzij worden gestopt met het diureticum alvorens te beginnen met de ACE-remmer, in welk geval een niet-kaliumsparend diureticum daarna opnieuw kan worden geïntroduceerd, of moet de ACE-remmer worden gestart met een lage dosis en progressief worden verhoogd. Bij met diureticum behandeld congestief hartfalen, dient de ACE-remmer te worden gestart op een zeer lage dosering, mogelijk na het verlagen van de dosering van het samengaande niet-kaliumsparende diureticum. In alle gevallen moet de nierfunctie (creatininespiegels) worden gecontroleerd tijdens de eerste paar weken van behandeling met ACE-remmers.
	Kaliumsparende diuretica	Met eplerenon of spironolacton in doses tussen 12,5 mg tot 50 mg per dag en ACE-remmers in lage doses:

Component	Bekende interactie met het volgende product	Interactie met ander geneesmiddel
	(eplerenon, spironolacton)	Bij de behandeling van hartfalen klasse II-IV (NYHA) met een ejectiefraction <40 % en eerder behandeld met ACE-remmers en lisduretica, risico van hyperkaliemie, mogelijk letaal, met name in geval van het niet in acht nemen van de voorschrijfaanbevelingen voor deze combinatie. Controleer, alvorens aan te vangen met de combinatie, op de afwezigheid van hyperkaliemie en nierfunctiestoornis. Eens per week in de eerste maand van de behandeling aan het begin en daarna maandelijks nauwlettend controleren van de kaliemie en creatinemie wordt aanbevolen.
indapamide	Torsades de pointes-inducerende geneesmiddelen	In verband met het risico op hypokaliemie, dient men voorzichtig te zijn met het toedienen van indapamide in verband met geneesmiddelen die torsades de pointes induceerden zoals: - klasse IA antiaritmica (bijv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide); - klasse III antiaritmica (amiodaron, dofetilide, ibutilide, bretylium, sotalol); - sommige neuroleptica (chloorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluorperazine), benzamiden (amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrofenonen (droperidol, haloperidol), andere neuroleptica (pimozide); - andere stoffen zoals bepridil, cisapride, difemanil, IV erytromycine, halofantrine, mizolastine, moxifloxacin, pentamidine, sparfloxacin, IV vincamine, methadon, astemizol, terfenadine. Preventie van lage kaliumspiegels en correctie indien nodig: monitoren van het QT-interval.
	Amfotericine B (IV route), glucocorticoiden en mineralocorticoiden (systemische route), tetracosactide, stimulerende laxativa	Verhoogd risico op lage kaliumspiegels (additief effect). Controleren van kaliumspiegels en correctie indien nodig; specifieke overweging nodig in gevallen van behandeling met hartglycosiden. Er dienen niet-stimulerende laxativa te worden gebruikt.
	Hartglycosiden	Lage kaliumspiegels begunstigen de toxische effecten van hartglycosiden. Kaliumspiegels en ECG dienen te worden gemonitord en behandeling dient opnieuw te worden overwogen indien nodig.
	Allopurinol	Gelijktijdige behandeling met indapamide kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.
amlodipine	CYP3A4-inductoren	Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het effect van CYP3A4-inductoren op amlodipine. Het gelijktijdige gebruik van CYP3A4-inductoren (d.w.z. rifampicine, hypericum perforatum) kan een lagere plasmaconcentratie van amlodipine geven. Men dient voorzichtig te zijn bij het gebruik van amlodipine samen met CYP3A4-inductoren.
	CYP3A4-remmers	Gelijktijdig gebruik van amlodipine met sterke of matige CYP3A4-remmers (proteaseremmers, azool-antimycotica, macroliden zoals erytromycine of claritromycine, verapamil of diltiazem) kunnen aanleiding geven tot een aanzienlijke verhoging van amlodipineblootstelling. De klinische vertaling van deze PK-variaties kan bij ouderen meer uitgesproken zijn. Daarom zijn klinisch controleren en dosisaanpassing mogelijk nodig.

Gelijktijdig gebruik dat overwogen moet worden:

Component	Bekende interactie met het volgende product	Interactie met ander geneesmiddel
perindopril / indapamide / amlodipine	Imipramine-achtige antidepressiva (tricyclische), neuroleptica	Verhoogd antihypertensief effect en verhoogd risico op orthostatische hypotensie (additief effect).
	andere antihypertensiva	Het gebruik van andere antihypertensieve geneesmiddelen zou kunnen resulteren in een extra bloeddrukverlagend effect.

<i>Component</i>	<i>Bekende interactie met het volgende product</i>	<i>Interactie met ander geneesmiddel</i>
	Corticosteroiden, tetracosactide	Verlaging van het antihypertensieve effect (zout- en waterretentie als gevolg van corticosteroiden).
perindopril	Antihypertensiva en vasodilatoren	Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten of andere vasodilatoren, kunnen de bloeddruk verder verlagen.
	Allopurinol, cytostatica of immunosuppressiva, systemische corticosteroiden of procaïnamide	Gelijktijdige toediening met ACE-remmers kan leiden tot een verhoogd risico op leukopenie.
	Anaesthetica	ACE-remmers kunnen de hypotensieve effecten van bepaalde anaesthetica versterken.
	Diuretica (thiazide of lisdiuretica)	Voorafgaande behandeling met diuretica in hoge doses kan resulteren in volumedepletie en in een risico van hypotensie wanneer de behandeling met perindopril wordt begonnen.
	Gliptinen (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine)	Verhoogd risico op angio-oedeem, als gevolg van dipeptidylpeptidase IV (DPP-IV) verminderde activiteit door de gliptine, bij patiënten die gelijktijdig werden behandeld met een ACE-remmer.
	Sympathomimetica	Sympathomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.
	Goud	Nitritoïde reacties (symptomen omvatten een rood gezicht, misselijkheid, braken en hypotensie) zijn zelden gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met injecteerbaar goud (natriumaurothiomalaat) en gelijktijdige behandeling met ACE-remmers, inclusief perindopril.
indapamide	Metformine	Lactatacidose als gevolg van metformine veroorzaakt door mogelijke functionele nierinsufficiëntie gekoppeld aan diuretica en met name aan lisdiuretica. Gebruik geen metformine wanneer de plasmacreatininespiegels de 15 mg/l (135 micromol/l) bij mannen en 12 mg/l (110 micromol/l) bij vrouwen overschrijden.
	Gejodeerde contrastmiddelen	In gevallen van dehydratie veroorzaakt door diuretica is er een verhoogd risico op acute nierinsufficiëntie, met name bij gebruik van hoge doses gejodeerde contrastmiddelen. Rehydratie dient vóór toediening van de gejodeerde verbinding te worden uitgevoerd.
	Calcium (zouten)	Risico op verhoogde calciumspiegels als gevolg van verminderde eliminatie van calcium in de urine.
	Ciclosporine	Risico op verhoogde creatininespiegels zonder verandering in circulerende ciclosporinespiegels, zelfs wanneer er geen zout- en waterdepletie is.
amlodipine	Atorvastatine, digoxine, warfarine of ciclosporine	Tijdens klinische interactie-onderzoeken had amlodipine geen effect op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine, warfarine of ciclosporine.
	Simvastatine	Gelijktijdige toediening van meerdere doses van 10 mg amlodipine met 80 mg simvastatine resulteerde in een verhoging van 77 % in blootstelling aan simvastatine ten opzichte van alleen simvastatine. Beperk de simvastatinedosis bij patiënten die amlodipine gebruikten tot 20 mg per dag.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Gezien de effecten van de afzonderlijke componenten van dit combinatieproduct op zwangerschap en borstvoeding: wordt Triplixam niet aanbevolen voor gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Triplixam is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap. Triplixam is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding. Er dient daarom te worden besloten of men wil stoppen met de borstvoeding of dat het gebruik van Triplixam wordt gestopt, waarbij rekening gehouden dient te worden met het belang van deze behandeling voor de moeder.

Zwangerschap

Perindopril:

Het gebruik van ACE-remmers wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.4). Het gebruik van ACE-remmers is gecontra-indiceerd tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Epidemiologisch bewijs aangaande het risico van teratogeniciteit volgend op het blootstellen aan ACE-remmers gedurende het eerste trimester van de zwangerschap is niet eenduidig; echter een klein verhoogd risico kan niet worden uitgesloten. Tenzij vervolgetherapie met ACE-remmers van essentieel belang wordt geacht, moeten patiënten die een zwangerschap plannen overstappen op een alternatieve anti-hypertensie behandeling met een veilig profiel voor het gebruik bij zwangerschap. Als zwangerschap is gediagnosticeerd, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk gestaakt worden en indien van toepassing, moet met een andere behandeling gestart worden.

Blootstelling aan een ACE-remmer behandeling tijdens de tweede en derde trimesters veroorzaakt foetotoxiciteit bij de mens (verminderde nierfunctie, oligohydramnion, vertraging van de verbening van de schedel) en neonatale toxiciteit (nierfalen, hypotensie, hyperkaliëmie) (zie rubriek 5.3).

Indien de moeder vanaf het tweede trimester van de zwangerschap is blootgesteld aan ACE-remmers wordt aanbevolen de nierfunctie en de schedel te controleren door middel van een echografie.

Kinderen wiens moeders ACE-remmers hebben genomen moeten nauwkeurig onderzocht worden op hypotensie (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Indapamide:

Er zijn geen of beperkte gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van indapamide bij zwangere vrouwen. Verlengde blootstelling aan thiazide gedurende het derde trimester van de zwangerschap kan het moederlijk plasma volume reduceren evenals uteroplacentale bloeddaling, welke een foeto-placentale ischemie kan veroorzaken en vertraging in de groei. Bovendien zijn zeldzame gevallen van hypoglykemie en trombocytopenie gemeld bij pasgeborenen volgend op blootstelling tegen het einde van de zwangerschap.

Uit onderzoek bij dieren blijken geen directe of indirecte schadelijke effecten ten aanzien van reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Amlodipine:

De veiligheid van amlodipine bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken bij hoge doses (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Triplixam is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding.

Perindopril:

Daar er geen informatie beschikbaar is met betrekking tot het gebruik van perindopril tijdens de borstvoedingsperiode, wordt perindopril niet aanbevolen en wordt de voorkeur gegeven aan alternatieve behandelingen met meer gevestigde veiligheidsprofielen tijdens de borstvoedingsperiode, met name tijdens het voeden van een pasgeborene of een te vroeg geboren baby.

Indapamide:

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van indapamide of metabolieten in de moedermelk. Een risico voor de pasgeborene/zuigeling kan niet worden uitgesloten. Indapamide is nauw verwant aan thiazidediuretica die tijdens de borstvoedingsperiode in verband zijn gebracht met een vermindering of zelfs onderdrukking van de melksecretie. Er kan een overgevoeligheid voor sulfonamidederivaten ontstaan, evenals hypokaliëmie.

Amlodipine

Het is niet bekend of amlodipine in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Vruchtbaarheid

Komt vaak voor bij perindopril en indapamide:

Onderzoeken naar reproductietoxiciteit toonden geen effect op vruchtbaarheid bij vrouwelijke en mannelijke ratten aan (zie rubriek 5.3). Er wordt geen effect op de vruchtbaarheid bij mensen verwacht.

Amlodipine

Er zijn meldingen van reversibele biochemische veranderingen in de kop van spermatozoa bij sommige patiënten die werden behandeld met calciumkanaalblockers. Klinische gegevens met betrekking tot het mogelijke effect van amlodipine op de vruchtbaarheid zijn onvoldoende. In één onderzoek met ratten werden nadelige effecten op de mannelijke vruchtbaarheid gevonden (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van Triplexam op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Perindopril en indapamide hebben geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Maar bij sommige patiënten kunnen individuele reacties in verband met lage bloeddruk optreden.

Amlodipine kan een geringe of matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Wanneer patiënten last hebben van duizeligheid, hoofdpijn, vermoeidheid, lusteloosheid of misselijkheid, kan het reactievermogen zijn aangetast.

Als gevolg daarvan kan de rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen worden aangetast. Wees voorzichtig, vooral aan het begin van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen bij perindopril, indapamide en amlodipine zijn afzonderlijk gegeven: duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, vertigo, somnolentie, verminderd gezichtsvermogen, tinnitus, palpitations, rood aanlopen, hypotensie (en effecten die verband houden met hypotensie), hoesten, dyspneu, maagdarfstoornissen (buikpijn, obstipatie, diarree, dysgeusie, misselijkheid, dyspepsie, braken), pruritus, uitslag, maculopapulaire uitslag, spierspasmen, gezwollen enkels, asthenie, oedeem en vermoeidheid.

Tabel van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn tijdens behandeling opgemerkt bij perindopril, indapamide of amlodipine en onder de volgende frequentie geklasseerd:

Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		Perindopril	Indapamide	Amlodipine
Infecties en parasitaire aandoeningen	Rinitis	Zeer zelden	-	Soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Eosinofilie	Soms*	-	-
	Agranulocytose (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden	-
	Aplastische anemie	-	Zeer zelden	-
	Pancytopenie	Zeer zelden	-	-
	Leukopenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden	Zeer zelden
	Neutropenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-	-
	Hemolytische anemie	Zeer zelden	Zeer zelden	-
Trombocytopenie (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Zeer zelden	Zeer zelden	
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	-	Soms	Zeer zelden

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		Perindopril	Indapamide	Amlodipine
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie (zie rubrieken 4.4 en 4.5).	Soms*	-	-
	Hyperkaliëmie reversibel na het stoppen (zie rubriek 4.4)	Soms*	-	-
	Hyponatriëmie (zie rubriek 4.4)	Soms*	Niet bekend	
	Hyperglykemie	-	-	Zeer zelden
	Hypercalciëmie	-	Zeer zelden	-
	Kaliumdepletie met hypokaliëmie, bijzonder ernstig bij bepaalde bevolkingsgroepen met een hoog risico (zie rubriek 4.4)	-	Niet bekend	-
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	-	-	Soms
	Stemming veranderd (inclusief angst)	Soms	-	Soms
	Depressie	-	-	Soms
	Slaapstoornissen	Soms	-	-
	Verwardheid	Zeer zelden	-	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Vaak	-	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak	Zelden	Vaak
	Paresthesie	Vaak	Zelden	Soms
	Vertigo	Vaak	Zelden	-
	Somnolentie	Soms*	-	Vaak
	Hypo-esthesie	-	-	Soms
	Dysgeusie	Vaak	-	Soms
	Tremor	-	-	Soms
	Syncope	Soms*	Niet bekend	Soms
	Hypertonie	-	-	Zeer zelden
	Perifere neuropathie	-	-	Zeer zelden
	Extrapiramidale aandoening (extrapiramidale symptomen)	-	-	Niet bekend
Oogaandoeningen	Beroerte, mogelijk secundair aan bovenmatige hypotensie bij patiënten met verhoogd risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-	-
	Verminderd gezichtsvermogen	Vaak	Niet bekend	Soms
	Diplopie	-	-	Soms
	Myopie	-	Niet bekend	-
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Wazig zien	-	Niet bekend	-
	Tinnitus	Vaak	-	Soms
Hartaandoeningen	Hartkloppingen	Soms*	-	Vaak
	Tachycardie	Soms*	-	-
	Angina pectoris (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-	-
	Aritmie (inclusief bradycardie, ventriculaire tachycardie en atriale fibrillatie)	Zeer zelden	Zeer zelden	Zeer zelden
	Myocardinfarct, mogelijk secundair aan excessieve hypotensie bij patiënten met een hoog risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-	Zeer zelden
	Torsade de pointes (mogelijk fataal) (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	-	Niet bekend	-
Bloedvataandoeningen	Rood aanlopen	-	-	Vaak
	Hypotensie (en aan hypotensie gerelateerde effecten) (zie rubriek 4.4)	Vaak	Zeer zelden	Soms
	Vasculitis	Soms*	-	Zeer zelden

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		Perindopril	Indapamide	Amlodipine
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten (zie rubriek 4.4)	Vaak	-	Zeer zelden
	Dyspneu	Vaak	-	Soms
	Bronchospasme	Soms	-	-
	Eosinofiele pneumonie	Zeer zelden	-	-
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn	Vaak	-	Vaak
	Constipatie	Vaak	Zelden	Soms
	Diarree	Vaak	-	Soms
	Dyspepsie	Vaak	-	Soms
	Misselijkheid	Vaak	Zelden	Vaak
	Braken	Vaak	Soms	Soms
	Droge mond	Soms	Zelden	Soms
	Verandering van ontlastingsgewoonte	-	-	Soms
	Hyperplasie van het tandvlees	-	-	Zeer zelden
	Pancreatitis	Zeer zelden	Zeer zelden	Zeer zelden
	Gastritis	-	-	Zeer zelden
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	Niet bekend	Zeer zelden
	Geelzucht	-	-	Zeer zelden
	Leverfunctie abnormaal	-	Zeer zelden	-
	Mogelijkheid van begin van hepatische encefalopathie in geval van leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)	-	Niet bekend	-
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus	Vaak	-	Soms
	Huiduitslag	Vaak	-	Soms
	Rash maculopapulair		Vaak	-
	Urticaria (zie rubriek 4.4)	Soms	Zeer zelden	Zeer zelden
	Angio-oedeem (zie rubriek 4.4)	Soms	Zeer zelden	Zeer zelden
	Alopecia	-	-	Soms
	Purpura	-	Soms	Soms
	Huidverkleuring	-	-	Soms
	Hyperhidrose	Soms	-	Soms
	Exantheem	-	-	Soms
	Fotosensibiliteitsreactie	Soms*	Niet bekend (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
	Pemfigoïd	Soms*		
	Erythema multiforme	Zeer zelden	-	Zeer zelden
	Syndroom van Stevens-Johnson	-	Zeer zelden	Zeer zelden
	Exfoliatieve dermatitis	-	-	Zeer zelden
	Toxische epidermale necrolyse	-	Zeer zelden	-
Oedeem van Quincke	-	-	Zeer zelden	
Mogelijke verslechtering van reeds bestaande gedissemineerde lupus erythematosus	-	Niet bekend	-	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en bindweefsel- en	Spierspasmen	Vaak	-	Soms
	Gezwellen enkels	-	-	Vaak
	Artralgie	Soms*	-	Soms
	Myalgie	Soms*	-	Soms
	Rugklachten	-	-	Soms
Nier- en urinewegaandoeningen	Mictiestoornis, nocturie, pollakiurie	-	-	Soms
	Acuut nierfalen	Zeer zelden	-	-
	Nierfalen	Soms	Zeer zelden	-

MedDRA Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		Perindopril	Indapamide	Amlodipine
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectieproblemen	Soms	-	Soms
	Gynaecomastie	-	-	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Vaak	-	Soms
	Vermoeidheid	-	Zelden	Vaak
	Oedeem	-	-	Vaak
	Pijn op de borst	Soms*	-	Soms
	Pijn	-	-	Soms
	Malaise	Soms*	-	Soms
	Perifeer oedeem	Soms*	-	-
	Pyrexie	Soms*	-	-
Onderzoeken	Gewichtstoename, gewichtsverlies	-	-	Soms
	Bloedureum verhoogd	Soms*	-	-
	Bloedcreatinine verhoogd	Soms*	-	-
	Bloedbilirubine verhoogd	Zelden	-	-
	Leverenzym verhoogd	Zelden	Niet bekend	Zeer zelden
	Hemoglobine verlaagd en hematocriet verlaagd (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-	-
	Elektrocardiogram QT-verlengd (zie rubrieken 4.4 en 4.5)	-	Niet bekend	-
	Bloedglucose verhoogd	-	Niet bekend	-
	Bloedurinezuur verhoogd	-	Niet bekend	-
Letsels, intoxicaties en verrichtingencomplicaties	Vallen	Soms*	-	-

*Frequentie berekend aan de hand van klinische trials voor bijwerkingen die werden opgemerkt aan de hand van spontane rapportage

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb, website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met Triplixam bij mensen.

Symptomen

De meest waarschijnlijke bijwerking bij overdosering is hypotensie, soms geassocieerd met misselijkheid, braken, krampen, duizeligheid, slaperigheid, verwardheid, en oligurie die zich kan ontwikkelen tot anurie (vanwege hypovolemie). Verstoorde zout- en waterbalans (lage natriumconcentraties, lage kaliumconcentraties).

Behandeling

De eerste maatregelen zijn snelle eliminatie van de gebruikte stof(fen) door maagspoeling en/of toediening van geactiveerde kool, gevolgd door normalisering van de water- en elektrolytenbalans op een gespecialiseerde afdeling.

Sterke bloeddrukdaling kan worden behandeld door de patiënt ruggelings met het hoofd omlaag te laten liggen. Eventueel kan een intraveneuze infusie met een isotone zoutoplossing worden gegeven of kan op een andere manier voor volume-expansie worden gezorgd.

Perindopriilaat, de werkzame vorm van perindopril, kan met dialyse worden verwijderd (zie rubriek 5.2).

Voor amlodipine

De ervaring met opzettelijke overdosering is bij mensen beperkt.

Symptomen

Beschikbare gegevens geven aan dat zware overdosering zou kunnen resulteren in excessieve perifere vasodilatatie en mogelijk reflaxtachycardie. Er zijn duidelijke en mogelijk langdurige systemische hypotensie tot en met shock met fatale afloop gerapporteerd.

Behandeling

Bij klinisch significante hypotensie als gevolg van overdosering met amlodipine is actieve cardiovasculaire ondersteuning, inclusief frequente controle van hart- en respiratoire functie, hoog plaatsen van extremiteiten en aandacht voor circulerend vloeistofvolume en urineproductie noodzakelijk.

Een vaatvernauwer kan van nut zijn om de vaattonus en bloeddruk te herstellen, op voorwaarde dat het gebruik ervan niet gecontraïndiceerd is. Het intraveneus toedienen van calciumgluconaat kan nuttig zijn om de effecten van de calciumkanaalblokkering om te keren.

In sommige gevallen kan maagspoeling de moeite waard zijn. Bij gezonde vrijwilligers is aangetoond dat het gebruik van kool tot maximaal 2 uur na toediening van 10 mg amlodipine de absorptiesnelheid van amlodipine vertraagt.

Daar amlodipine sterk proteïne-gebonden is, zal dialyse waarschijnlijk geen nut hebben.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: ACE-remmers, combinaties. ACE-remmers, calciumkanaalblokkers en diuretica. ATC-code: C09BX01

Triplixam is een combinatie van drie antihypertensieve componenten met complementaire mechanismen voor het onder controle houden van de bloeddruk bij patiënten met hypertensie. Perindopril argininezout is een angiotensineconverterende enzymremmer, indapamide, een chloorsulfamoyldiureticum en amlodipine, een calciumionfluxremmer van de dihydropyridine-groep.

De farmacologische eigenschappen van Triplixam zijn ontleend aan die uit elk van de componenten die afzonderlijk worden genomen. Bovendien produceert de combinatie van perindopril/indapamide een additieve synergie van de antihypertensieve effecten van de twee componenten.

Werkingsmechanisme

Perindopril:

Perindopril is een remmer van het angiotensineconverterend enzym (ACE-remmer) dat angiotensine I omzet in angiotensine II, een vaatvernauwende stof. Bovendien stimuleert het enzym de aldosteronsecretie vanuit de bijnierschors en stimuleert het de afbraak van bradykinine, een vaatverwijdende stof, tot onwerkzame heptapeptiden.

Dit leidt tot:

- daling van de aldosteronsecretie,
- stijging van de plasmarenineactiviteit, aangezien aldosteron geen negatieve terugkoppeling meer teweegbrengt,
- vermindering van de totale perifere weerstand, een effect dat vooral optreedt in het vaatbed in spier- en nierweefsel, zonder dat zich bij chronisch gebruik water- en zoutretentie of reflaxtachycardie voordoen.

Het antihypertensieve effect van perindopril doet zich ook voor bij patiënten met een lage of normale reninespiegel.

Perindopril werkt via perindopriilaat, de werkzame metabooliet. De andere bestanddelen zijn inactief.

Met perindopril vermindert de hartarbeid:

- door een vaatverwijdend effect op de venen, waarschijnlijk als gevolg van veranderingen in de prostaglandinestofwisseling: vermindering van de preload,
- door vermindering van de totale perifere weerstand: vermindering van de afterload.

Onderzoek bij patiënten met hartinsufficiëntie heeft aangetoond dat:

- de vullingsdruk in de linker en rechter ventrikel daalt,
- de totale perifere vaatweerstand daalt,
- het hartminuutvolume toeneemt en de hartindex verbetert,
- de lokale doorbloeding van het spierweefsel toeneemt.

Ook de resultaten van inspanningstests verbeterden.

Indapamide:

Indapamide is een sulfonamidederivaat met een indoolring, farmacologisch verwant aan de groep van de thiazidediuretica. Indapamide remt de terugresorptie van natrium in het corticale verdunningssegment. Het versterkt de natrium- en chlorideuitscheiding, en in mindere mate ook de uitscheiding van kalium en magnesium in de urine. Daardoor neemt de urineproductie toe en heeft de stof een antihypertensieve werking.

Amlodipine:

Amlodipine is een calciumionantagonist van de dihydropyridine-groep (langzame kanaalblokker of calciumionantagonist) en remt de transmembrane influx van calciumionen in de hartspiercel en in de gladde spiercellen van hart en bloedvaten.

Farmacodynamische effecten

Perindopril/indapamide:

Bij hypertensieve patiënten van ongeacht welke leeftijd, oefent de perindopril/indapamide-combinatie een dosisafhankelijk antihypertensief effect uit op diastolische en systolische arteriële druk in liggende of staande houding. Tijdens klinische trials produceerde de gelijktijdige toediening van perindopril en indapamide antihypertensieve effecten van synergische aard in relatie tot elk van de afzonderlijk toegediende producten.

Perindopril:

Perindopril is werkzaam bij alle vormen van hypertensie: milde, matige of ernstige. Zowel bij liggen als bij staan werd een daling van de systolische en diastolische arteriële bloeddruk waargenomen.

De antihypertensieve werking van een enkelvoudige dosis is maximaal na 4 tot 6 uur en houdt 24 uur aan.

Na 24 uur is een groot deel van het angiotensineconverterend enzym nog geblokkeerd, ongeveer 80 %.

Bij patiënten die een goede respons vertonen is de bloeddruk na één maand genormaliseerd en blijft gehandhaafd zonder tachyfylaxie.

Staken van de behandeling leidt niet tot een reboundeffect.

Perindopril heeft vaatverwijdende eigenschappen en herstelt de elasticiteit van de grote arteriële vertakkingen, corrigeert histomorfometrische veranderingen in weerstandsarteriën en vermindert de hypertrofie van de linker ventrikel.

Eventuele toevoeging van een thiazidediureticum leidt tot een extra synergistisch effect.

De combinatie van een ACE-remmer met een thiazidediureticum vermindert de kans op hypokaliëmie, die bestaat bij gebruik van alleen het diureticum.

Indapamide:

Monotherapie met indapamide heeft een antihypertensief effect dat 24 uur aanhoudt. Dit effect doet zich voor bij een dosis met slechts een gering diuretisch effect.

De antihypertensieve werking is evenredig aan een verbetering van de arteriële compliantie en een vermindering van de totale en arteriolaire perifere vaatweerstand.

Indapamide vermindert de hypertrofie van de linker ventrikel.

Boven een bepaalde dosis van een thiazidediureticum of een aan thiazide verwant diureticum blijft het antihypertensieve effect constant, terwijl de bijwerkingen blijven toenemen. Als de behandeling niet effectief is mag de dosis niet worden verhoogd.

Bovendien is aangetoond dat indapamide op korte, middellange en lange termijn bij hypertensiepatiënten:

- geen effect heeft op de vetstofwisseling: de triglyceriden, het LDL-cholesterol en HDL-cholesterol,
- geen effect heeft op de koolhydraatstofwisseling, ook niet bij hypertensiepatiënten met diabetes.

Amlodipine:

Het mechanisme van de antihypertensieve werking van amlodipine is te verklaren door het directe spasmolytische effect op de gladde spiercellen van de bloedvaten. Het exacte mechanisme waardoor amlodipine angina pectoris verlicht, is niet precies en volledig bekend, maar de volgende twee werkingen spelen een rol bij het verlichten van de totale ischemische belasting:

Amlodipine verwijdt de perifere arteriolen en vermindert daardoor de totale perifere weerstand (afterload) waar het hart tegenin moet pompen. Omdat de hartfrequentie stabiel blijft vermindert deze verlaging van hartbelasting het energieverbruik en de zuurstofbehoefte van het myocard.

Waarschijnlijk spelen de dilatatie van de grote coronaire arteriën en de coronaire arteriolen ook een rol bij de werking van amlodipine, zowel in normale als in ischemische zones. Deze dilatatie verhoogt de zuurstoftoevoer naar het myocard bij patiënten met een spasme van de kransslagader (Prinzmetal of variant-angina).

Bij patiënten met hypertensie wordt met een éénmaal daagse toediening een klinisch significante vermindering van de bloeddruk (zowel liggend als staand) bereikt, die 24 uur aanhoudt. Door het trage actiemechanisme is acute hypotensie geen kenmerk van amlodipine-toediening.

Amlodipine werd niet gekoppeld aan metabolische bijwerkingen of veranderingen van plasmalipiden en is geschikt voor gebruik bij patiënten met astma, diabetes en jicht.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Triplixam is niet bestudeerd op morbiditeit en mortaliteit.

Perindopril/indapamide:

PICXEL, a multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind actief gecontroleerd onderzoek heeft op echocardiografie het effect van de perindopril/indapamide-combinatie op hypertrofie van de linker ventrikel (LVH) versus enalaprilmonotherapie onderzocht.

In PICXEL werden hypertensieve patiënten met LVH (gedefinieerd als linker ventriculaire massa-index (LVMI) > 120 g/m² bij mannelijke en > 100 g/m² bij vrouwelijke) gerandomiseerd voor hetzij perindopril-tert-butylamine 2 mg (overeenkomend met 2,5 mg perindopril arginine)/indapamide 0,625 mg of voor eenmaal daags enalapril 10 mg voor een behandeling van één jaar. De dosis werd aangepast conform bloeddrukcontrole, tot maximaal perindopril-tert-butylamine 8 mg (overeenkomend met 10 mg perindopril arginine) en indapamide 2,5 mg of eenmaal daags enalapril 40 mg. Slechts 34 % van de proefpersonen bleef onder behandeling met perindopril-tert-butylamine 2 mg (overeenkomend met 2,5 mg perindopril arginine)/indapamide 0,625 mg (versus 20 % met enalapril 10 mg).

Aan het einde van de behandeling was LVMI aanzienlijk meer gedaald in de perindopril/indapamide-groep (-10,1 g/m²) dan in de enalaprilgroep (-1,1 g/m²) in de volledig gerandomiseerde patiëntenpopulatie. Het verschil tussen de groepen in LVMI-verandering was -8,3 (95 % CI (-11,5, -5,0), p < 0,0001).

Een beter effect op LVMI werd bereikt met hogere doses perindopril/indapamide dan die, die zijn gelicentieerd voor perindopril/indapamide 2,5 mg/0,625 mg en perindopril/indapamide 5 mg/1,25 mg.

Met betrekking tot bloeddruk, waren de geraamde gemiddelde verschillen tussen groepen bij de gerandomiseerde populatie respectievelijk -5,8 mmHg (95 % CI (-7,9, -3,7), p < 0,0001) voor systolische bloeddruk en -2,3 mmHg (95 % CI (-3,6, -0,9), p=0,0004) voor diastolische bloeddruk, ten gunste van de perindopril/indapamide-groep.

Het ADVANCE onderzoek was een multicentrische, internationale, gerandomiseerde, 2x2 factorieel ontworpen trial, gericht op het bepalen van de voordelen van bloeddrukverlaging met de vaste combinatie perindopril/indapamide vs placebo bovenop de huidige standaardtherapie (dubbelblinde vergelijking) en van intensieve glucosecontrolebehandeling op basis van gliclazide MR (HbA1c target van 6,5 % of lager) vs standaard glucosecontrole (PROBE [Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation (prospectief gerandomiseerd open onderzoek met geblindeerde evaluatie)]ontwerp) op grote macrovasculaire en microvasculaire incidenten bij patiënten met diabetes type 2.

Het primaire eindpunt was een samenstelling van grote macrovasculaire (cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale beroerte) en microvasculaire (nieuwe of verslechterende nefropathie en oogziekte) incidenten.

Over het geheel genomen waren 11.140 patiënten met diabetes type 2 (gemiddelde waarden: leeftijd 66 jaar, BMI 28 kg/m², duur van diabetes 8 jaar, HbA1c 7,5 % en SBD/DBD 145/81 mmHg) betrokken bij de trial. Onder hen was 83 % hypertensief, 32 % en 10 % vertoonden een voorgeschiedenis van respectievelijk macro- of microvasculaire ziekte en 27 % had micro-albuminurie. Gelijktijdige behandelingen omvatten bloeddrukverlagende middelen (75 %), lipidenverlagende middelen (35 % voornamelijk statinen 28 %), aspirine of andere antibloedplaatjesmiddelen (47 %).

Na een 6 weken durende inlooperperiode op open perindopril / indapamide-combinatie en gebruikelijke glucoseverlagende behandeling, werden patiënten willekeurig toegewezen aan placebo (n=5571) of perindopril/indapamide-combinatie (n=5569).

Na een gemiddelde duur van follow-up van 4,3 jaar resulteerde de behandeling met perindopril/indapamide in een significante relatieve risicoverlaging van 9 % in het primaire eindpunt (95 % CI [0,828;0,996], p=0,041).

Dit voordeel werd gedreven door een significante relatieve risicoverlaging van 14 % in totale mortaliteit (95 % CI [0,75;0,98], p=0,025), van 18 % in cardiovasculaire overlijdens (95 % CI [0,68;0,98], p=0,027) en van 21 % in totale renale incidenten (95 % CI [0,74;0,86], p<0,001) in de perindopril/indapamide-groep in vergelijking met de placebogroep.

In de betreffende sub-groep van hypertensieve patiënten, was er een relatieve risicoverlaging van 9 % in de gecombineerde grote macrovasculaire en microvasculaire incidenten in de perindopril/indapamide-groep in vergelijking met de placebogroep (95 % CI [0,82;1,00], p=0,052).

Er waren ook een significante relatieve risicoverlaging van 16 % in totale mortaliteit (95 % CI [0,73;0,97], p=0,019), van 20 % in cardiovasculaire overlijdens (95 % CI [0,66;0,97], p=0,023) en van 20 % in totale renale incidenten (95 % CI [0,73;0,87], p<0,001) in de perindopril/indapamide-groep in vergelijking met de placebogroep.

De voordelen van de bloeddrukverlagende interventie waren onafhankelijk van die, die werden geobserveerd met de intensieve glucosecontrolebehandeling.

Amlodipine:

Een gerandomiseerde dubbelblinde morbiditeits-mortaliteitsstudie, genaamd de Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) werd uitgevoerd om recente geneesmiddelenbehandelingen te vergelijken: amlodipine 2,5-10 mg/d (calcium kanaalblokker) of lisinopril 10-40 mg/d (ACE-remmer) als eerstelijnsbehandelingen met die van de thiazide-diuretica, chloorthalidon 12,5-25 mg/d bij milde tot matige hypertensie.

In totaal 33.357 hypertensieve patiënten van 55 jaar of ouder werden gerandomiseerd en opgevolgd gedurende gemiddeld 4,9 jaar. De patiënten hadden minimaal één extra risicofactor voor coronair hartlijden, waaronder: eerder myocardinfarct of ictus > 6 maanden vóór inschrijving of documentatie van andere atherosclerotische cardiovasculaire ziekte (totaal 51,5 %), type 2 diabetes (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), linker ventrikel hypertrofie aangetoond via electrocardiogram of echocardiografie (20,9 %), actief sigaretten roken (21,9 %).

Het primair eindpunt was een samenstelling van fataal coronair hartlijden of niet-fataal myocardinfarct. Er was geen significant verschil wat betreft het primaire eindpunt tussen een behandeling op basis van amlodipine en een op basis van chloorthalidon: RR 0,98 (95 % CI (0,90-1,07) p=0,65). Bij de secundaire eindpunten was de incidentie van hartfalen (onderdeel van een samengesteld gecombineerd cardiovasculair eindpunt) significant hoger in de amlodipine-groep vergeleken met de chloorthalidon-groep (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, (95 % CI [1,25-1,52] p < 0,001)). Er was echter geen significant verschil in mortaliteit (ongeacht de oorzaak) tussen een behandeling op basis van amlodipine en een op basis van chloorthalidon, RR 0,96 (95 % CI [0,89-1,02] p=0,20).

Dubbele blokkade van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS) in klinische studies:

In twee grote, gerandomiseerde, gecontroleerde trials (ONTARGET - ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial en VA NEPHRON-D - The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) is het gebruik van de combinatie van een ACE-remmer met een angiotensine II-receptorantagonist onderzocht.

ONTARGET was een studie bij patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair of cerebrovasculair lijden, of diabetes mellitus type 2 in combinatie met tekenen van eind-orgaanschade. VA NEPHRON-D was een studie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en diabetische nefropathie.

In deze studies werd geen relevant positief effect op de nierfunctie en/of cardiovasculaire uitkomsten en de mortaliteit gevonden, terwijl een verhoogd risico op hyperkaliëmie, acute nierbeschadiging en/of hypotensie werd gezien in vergelijking met monotherapie.

Gezien hun overeenkomstige farmacodynamische eigenschappen zijn deze uitkomsten ook relevant voor andere ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten.

ACE-remmers en angiotensine II-receptorantagonisten dienen daarom niet gelijktijdig te worden ingenomen bij patiënten met diabetische nefropathie.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) was een studie die was opgezet om het voordeel van de toevoeging van aliskiren aan de standaardbehandeling van een ACE-remmer of een angiotensine II-receptorantagonist te onderzoeken bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en chronisch nierlijden, cardiovasculair lijden of beide. De studie werd vroegtijdig beëindigd vanwege een verhoogd risico op negatieve uitkomsten. Cardiovasculaire mortaliteit en beroerte kwamen beide numeriek vaker voor in de aliskirengroep dan in de placebogroep, terwijl bijwerkingen en belangrijke ernstige bijwerkingen (hyperkaliëmie, hypotensie en renale disfunctie) vaker in de aliskirengroep werden gerapporteerd dan in de placebogroep.

Pediatrische patiënten:

Er zijn geen gegevens beschikbaar over Triplixam bij kinderen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met Triplixam in alle subgroepen van pediatrische patiënten met hypertensie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Triplixam:

Gecombineerde toediening van perindopril/indapamide en amlodipine leidt niet tot andere farmacokinetische eigenschappen dan toediening van deze middelen afzonderlijk.

Perindopril:

Absorptie en biologische beschikbaarheid

Perindopril wordt na orale toediening snel geabsorbeerd, en binnen 1 uur wordt de maximale concentratie bereikt (perindopril is een prodrug en perindoprilaat de actieve metaboliet). De plasmahalfwaardetijd van perindopril is 1 uur. Aangezien de inname van voedsel de omzetting in perindoprilaat, en daarmee de biologische beschikbaarheid, vermindert, moet perindopril arginine 's morgens voor de maaltijd oraal worden toegediend als enkelvoudige eenmaal daagse dosis.

Distributie

Het distributievolume is ongeveer 0,2 l/kg bij niet-gebonden perindoprilaat. De eiwitbinding van perindoprilaat aan plasma-eiwitten is 20 %, vooral aan het angiotensineconverterend enzym, maar is afhankelijk van de concentratie.

Biotransformatie

Perindopril is een prodrug. Zevenentwintig procent van de toegediende dosis perindopril bereikt de bloedbaan in de vorm van de actieve metaboliet perindoprilaat. Behalve het actieve perindoprilaat ontstaan nog vijf andere metabolieten uit perindopril, alle inactief. De maximale plasmaconcentratie van perindoprilaat wordt binnen 3 tot 4 uur bereikt.

Eliminatie

Perindoprilaat wordt in de urine uitgescheiden, en de terminale halfwaardetijd van het niet-gebonden deel is ongeveer 17 uur, waarbij de steady state binnen 4 dagen wordt bereikt.

Lineariteit/non-lineariteit

Er is een lineaire relatie tussen de dosis perindopril en de plasmablootstelling ervan aangetoond.

Speciale populaties

- *Ouderen*: De eliminatie van perindopriilaat is verminderd bij ouderen, evenals bij patiënten met hart- of nierfalen
- *Nierfunctiestoornis*: Doseringaanpassingen bij nierinsufficiëntie is gewenst, afhankelijk van de mate van de stoornis (creatinineklaring).
- *In geval van dialyse*: de klaring van perindopriilaat bij dialyse is 70 ml/min.
- *Bij patiënten met cirrose*: Perindoprilfarmacokinetiek wordt veranderd, de klaring van de oorspronkelijke stof via de lever is met de helft verminderd. De hoeveelheid gevormd perindopriilaat vermindert echter niet. Dosisaanpassing is daarom niet nodig (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Indapamide:

Absorptie

Indapamide wordt snel en volledig geabsorbeerd uit het spijsverteringskanaal.

De piekplasmaspiegel wordt bij mensen ongeveer één uur na orale toediening van het product bereikt.

Distributie

De plasmaproteïnebinding is 79 %.

Metabolisme en eliminatie

De eliminatiehalfwaardetijd is tussen 14 en 24 uur (gemiddeld 18 uur). Herhaalde toediening produceert geen accumulatie.

Eliminatie is voornamelijk via de urine (70 % van de dosis) en feces (22 %) in de vorm van inactieve metabolieten.

Speciale populaties

De farmacokinetiek is onveranderd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Amlodipine:

Absorptie en biologische beschikbaarheid

Amlodipine wordt na orale toediening van therapeutische doses langzaam in het plasma opgenomen met maximale bloedspiegels die 6 tot 12 uur na inname bereikt worden. De absolute biologische beschikbaarheid wordt geschat op 64-80 %.

De biologische beschikbaarheid van amlodipine wordt niet beïnvloed door het nemen van voedsel.

Distributie

Het distributievolume is ongeveer 21 l/kg. Uit *in vitro* studies is gebleken dat ongeveer 97,5 % van het circulerend amlodipine aan plasma-eiwit is gebonden.

Metabolisme

Amlodipine wordt door de lever extensief gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten met 10 % van de moederverbinding en 60 % van de metabolieten uitgescheiden in de urine.

Eliminatie

De terminale plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 35-50 uur en komt overeen met eenmaal daagse dosering.

Speciale populaties

- *Gebruik bij ouderen*: de tijd nodig om piek-plasmaconcentraties van amlodipine te bereiken is bij oudere en jongere patiënten gelijk. Bij ouderen kan de klaring van amlodipine afnemen waardoor de AUC en de eliminatiehalfwaardetijd toenemen. Verhogingen in AUC en eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met congestief hartfalen waren volgens verwachting voor de onderzochte leeftijdsgroep van patiënten.
- *Gebruik bij patiënten met een verstoorde leverfunctie*: Er zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot toediening van amlodipine bij patiënten met leverfunctiestoornis.

Patiënten met leverinsufficiëntie hebben een verminderde amlodipineklaring, hetgeen resulteert in een langere halfwaardetijd en een verhoging van AUC van ongeveer 40-60 %.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Perindopril:

In chronische orale toxiciteitsonderzoeken (bij ratten en bij apen) was het targetorgaan de nier, met reversibel letsel.

Er werd geen mutageniciteit waargenomen in *in vitro* of *in vivo* onderzoeken.

Reproductiviteits-toxicologische studies (ratten, muizen, konijnen en apen) toonden geen teken van embryotoxiciteit of teratogeniciteit. Maar, de angiotensine converterend-enzym remmers als klasse, bleken nadelige effecten te hebben op de laattijdige foetale ontwikkeling. Bij knaagdieren en konijnen gaf dit aanleiding tot foetaal overlijden en congenitale afwijkingen: nierletsels, als ook een toename van peri- en postnatale mortaliteit, zijn waargenomen. De vruchtbaarheid werd noch bij mannelijke, noch bij vrouwelijke ratten aangetast.

Er werd geen carcinogeniciteit waargenomen in lange termijn onderzoeken bij ratten en muizen

Indapamide:

De hoogste oraal aan verschillende diersoorten toegediende doses (40 tot 8000 keer de therapeutische dosis) hebben een versterking van de diuretische eigenschappen van indapamide aangetoond. De belangrijkste symptomen van vergiftiging tijdens acute toxiciteitsonderzoeken met indapamide, intraveneus of intraperitoneaal toegediend, hielden verband met de farmacologische werking van indapamide, *d.w.z.* bradypneu en perifere vasodilatatie.

Indapamide is bij tests negatief gebleken met betrekking tot mutagene en carcinogene eigenschappen.

Uit onderzoek naar reproductietoxiciteit bleken geen embryotoxische of teratogene effecten bij ratten, muizen en konijnen.

De vruchtbaarheid werd noch bij mannelijke noch bij vrouwelijke ratten aangetast.

Perindopril/indapamide:

De toxiciteit van de perindopril/indapamide combinatie is iets groter dan die van de afzonderlijke componenten. Bij ratten lijken de renale effecten niet te worden versterkt. Bij honden leidt de combinatie echter tot gastro-intestinale toxiciteit, terwijl de toxische effecten op het moederdier bij ratten ernstiger lijken (in vergelijking met perindopril).

Deze bijwerkingen doen zich echter voor op dosisniveaus die corresponderen met een zeer duidelijke veiligheidsmarge in vergelijking met de gebruikte therapeutische doses.

Bij preklinisch onderzoek waarbij perindopril en indapamide apart werden onderzocht bleek geen genotoxische, carcinogene of teratogene werking te bestaan.

Amlodipine:

Onderzoeken naar voortplanting bij ratten en muizen hebben een late worp en langdurige worp en verminderde overleving van de pup aangetoond bij doseringen van ongeveer 50 keer de maximaal aanbevolen dosering voor mensen op basis van mg/kg.

Er was geen effect op de vruchtbaarheid van ratten die werden behandeld met amlodipine (mannetjes gedurende 64 dagen en vrouwtjes 14 dagen vóór de paring) bij doses tot maximaal 10 mg/kg/dag (8 keer* de maximaal aanbevolen dosis voor mensen van 10 mg op basis van mg/m²). Bij een ander onderzoek met ratten waarin de mannelijke ratten gedurende 30 dagen werden behandeld met amlodipine beslaat in een dosis die vergelijkbaar was met de dosis voor mensen op basis van mg/kg, werd vermindering van het follikel-stimulerende hormoon en testosteron in plasma aangetroffen, evenals vermindering van spermadichtheid en in het aantal volgroeide spermatiden en Sertoli-cellen.

Ratten en muizen die gedurende twee jaar werden behandeld met amlodipine in het dieet, in concentraties die werden berekend voor het verschaffen van dagelijkse doseringsniveaus van 0,5, 1,25 en 2,5 mg/kg/dag vertoonden geen aanwijzingen van carcinogeniciteit. De hoogste dosis (voor muizen, overeenkomend met, en voor ratten twee keer* de maximaal aanbevolen klinische dosis van 10 mg op basis van mg/m²) kwam dicht bij de maximaal getolereerde dosis voor muizen, maar niet voor ratten.

Mutageniciteitsonderzoeken hebben geen effecten in verband met het geneesmiddel aangetoond op de gen- of chromosoomniveaus.

*Op basis van het gewicht van de patiënt van 50 kg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Calciumcarbonaatzetmeelverbinding: Calciumcarbonaat 90 %, voorgegelatiniseerd maiszetmeel 10 %,
Microkristallijne cellulose (E460),
Crosscarmellose natrium (E468),
Magnesiumstearaat (E572),
Watervrij colloïdaal silicium,
Voorgegelatiniseerd zetmeel.

Filmomhulling:

Glycerol (E422),
Hypromellose 6mPa.s (E464),
Macrogol 6000,
Magnesiumstearaat (E572),
Titaniumdioxide (E 171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Voor de verpakking van 30 filmomhulde tabletten is de stabiliteit in gebruik na de eerste opening 30 dagen.
Voor de verpakking van 100 filmomhulde tabletten is de stabiliteit in gebruik na de eerste opening 100 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 of 30 filmomhulde tabletten in polypropyleen tablettencontainer voorzien van een flow-reducer van polyethyleen met lage dichtheid en een stop van polyethyleen met lage dichtheid met een droogmiddel.

100 filmomhulde tabletten in een tablettencontainer van polyethyleen met hoge dichtheid met een stop van polypropyleen met een droogmiddel.

Doos van 10, 30, 60 (2 tablettencontainers van 30), 90 (3 tablettencontainers van 30), 100, 500 tabletten (5 tablettencontainers van 100).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex– Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

TRIPLIXAM 2,5 mg / 0,625 mg / 5 mg: RVG 112144
TRIPLIXAM 5 mg / 1,25 mg / 5 mg: RVG 112145
TRIPLIXAM 5 mg / 1,25 mg / 10 mg: RVG 112146
TRIPLIXAM 10 mg / 2,5 mg / 5 mg: RVG 112147
TRIPLIXAM 10 mg / 2,5 mg / 10 mg: RVG 112148

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 maart 2014.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.5, 4.6 en 4.8: 23 september 2015.