1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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 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 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

Verminderde nierfunctie (zie rubrieken 4.3 en 4.4)
Bij ernstige verminderde nierfunctie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min), is behandeling gecontra-indiceerd.

Bij patiënten met matige verminderde nierfunctie (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 verminderde nierfunctie (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (zie rubriek 4.3).

Afgenomen leverfunctie (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 perindoprilaat 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 verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min).
- Matige verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 60 ml/min) voor Triplixam doses 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).
- Hepatische encefalopathie.
- Ernstige afgenomen leverfunctie.
- 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).
- Gelijktijdig gebruik met sacubitril/valsartan therapie. Triplixam mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubrieken 4.4 en 4.5).
- Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken (zie rubriek 4.5).
- Aanzienlijke bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alle waarschuwingen in verband met elk component, zoals hieronder vermeld, zijn ook van toepassing 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 risico 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 procaïnamide, 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).

Renovasculaire hypertensie:
Er is een verhoogd risico van hypotensie en renale insufficiëntie wanneer patiënten met bilaterale arteria renalis stenose of stenose van de arterie naar één enkele functionerende nier worden behandeld met ACE-remmers (zie rubriek 4.3). Behandeling met diuretica kan een bijdragende factor zijn. Er kan verlies van de nierfunctie optreden met slechts kleine veranderingen in het serumcreatinine, zelfs bij patiënten met unilaterale arteria renalis stenose.

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 luchtwegen, 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.

De combinatie van perindopril met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd wegens het verhoogde risico van angio-oedeem (zie rubriek 4.3). Behandeling met sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril worden ingesteld. Als de behandeling met sacubitril/valsartan wordt gestopt, mag er niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan met de behandeling met perindopril worden gestart (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met NEP-remmers (bijv. racecadotril), mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (bijv. zwelling van de luchtwegen of tong, met of zonder ademhalingsstoornis) (zie rubriek 4.5). Voorzorg is geboden bij het starten van racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) bij een patiënt die al een ACE-remmer gebruikt.

Anafylactoïde reacties tijdens desensitisatie
Er zijn geïsoleerde meldingen van patiënten die bij gebruik van ACE-remmers en een gelijktijdige desensitisatiebehandeling 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 tevoren, van de behandeling van ACE-remmers bij patiënten die zowel ACE-remmers als desensitisatie nodig hebben.

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

Hemodialysepatiënten
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.

Primair aldosteronisme
Patiënten met primair hyperaldosteronisme zullen in het algemeen niet reageren op antihypertensiva die werken door remming van het renine-angiotensinesysteem. Daarom wordt het gebruik van dit product niet aanbevolen.

Zwangerschap
Gedurende zwangerschap moet er niet begonnen worden met ACE-remmers. Tenzij verdere inname 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, met name in geval van verstoorde elektrolytenbalans, hepatische encefalopathie veroorzaken, die zich verder kan ontwikkelen tot hepatisch coma. 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 stop te zetten. 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 verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min) is de behandeling gecontra-indiceerd.
- Voor patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 60 ml/min) is behandeling met Triplixamdoses 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 renale insufficiëntie 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 creatininewaarden 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 nierarteriestenose.
Het geneesmiddel wordt gewoonlijk niet aanbevolen in geval van een bilaterale nierarteriestenose 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 nierarteriestenose, 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 natriumbeperkt 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, secondair 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 verminderde nierfunctie 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 verminderde nierfunctie. Bij verminderde nierfunctie dienen Triplixamdoses 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 arteriestenose). 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.

- Verlaging van natriumspiegels kan aanvankelijk asymptomatisch zijn en regelmatig testen is daarom noodzakelijk. Tests dienen vaker te worden uitgevoerd bij ouderen en patiënten met cirrose (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

Elke behandeling met diuretica kan hyponatriëmie veroorzaken, soms met zeer ernstige gevolgen.
Hyponatriëmie met hypovolemie kan de oorzaak zijn van dehydratie en orthostatische hypotensie. Gelijktijdig verlies van chloride-ionen kan leiden tot secondaire compensatoire metabole alkalose: de incidentie en mate van dit effect zijn gering.

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. ACE-remmers kunnen hyperkaliëmie veroorzaken omdat ze de afgifte van aldosteron remmen. Het effect is doorgaans niet significant bij patiënten met een normale nierfunctie. 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, triamtereen of amiloride), kaliumsupplementen of kaliumhoudende zoutvervangers, of patiënten die andere medicijnen gebruiken die in verband worden gebracht met een verhoogd serumkalium (bijv. heparine, cotrimoxazol, ook bekend als trimethoprim/sulfamethoxazol) en met name aldosteron-antagonisten of angiotensinereceptorblokkers. 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. Kaliumsparende diuretica en angiotensinereceptorblokkers dienen voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten die ACE-remmers gebruiken, en de serumkaliumspiegel en nierfunctie dienen gecontroleerd te worden. 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. Hypokaliëmie kan spierstoornissen veroorzaken. Er zijn gevallen van rabdomyolyse gemeld, met name in verband met ernstige hypokaliëmie. De kans op verlaagde kaliumspiegels (<3,4 mmol/l) moet worden voorkomen bij bepaalde hoog 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. Hypokaliëmie die verband blijkt te houden met lage serummagnesiumconcentratie kan refractair zijn voor behandeling, tenzij het serummagnesium wordt 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 bijschildklierfunctie wordt onderzocht (zie rubriek 4.8).

Plasmamagnesium
Er is aangetoond dat thiazide- en verwante diuretica, waaronder indapamide, de urinaire excretie van magnesium kunnen verhogen, hetgeen kan leiden tot hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.5 en 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 arteria renalis 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 renale insufficiëntie 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 stopzetting 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 calciumkanaalblokkers, 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.

Ethnische 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 gebruikte anaestheticum ook eenhypotensief potentieel heeft.
Het is daarom raadzaam waar mogelijk één dag vóór de chirurgische ingreep te stoppen met de behandeling met langwerkende ACE-remmers zoals perindopril.

Afgenomen leverfunctie
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 door ACE-remmers behandelt worden en die geelzucht of duidelijke verhogingen van leverenzymen ontwikkelen dienen te stoppen met de ACE-remmer en geschikte medische vervolgbehandeling te krijgen (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 afgenomen leverfunctie kan trage dosistitratie en zorgvuldig monitoren nodig zijn.

Het effect van de combinatie Triplixam is niet getest bij afgenomen leverfunctie. Wanneer rekening wordt gehouden met het effect van elke individuele component van deze combinatie, is Triplixam gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige afgenomen leverfunctie en men dient voorzichtig te zijn bij patiënten met milde tot matige afgenomen leverfunctie.

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).

Hulpstoffen
Natriumgehalte
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Choroïdale effusie, acute myopie en secundair nauwe kamerhoekglaucoom

Geneesmiddelen die sulfonamiden of sulfonamidederivaten bevatten, kunnen een idiosyncratische reactie veroorzaken die leidt tot choroïdale effusie met verminderd gezichtsveld, tijdelijke myopie en acuut nauwe kamerhoekglaucoom. Symptomen zijn onder meer acuut begin van verminderde gezichtsscherpte of oogpijn en treden typisch binnen uren tot weken na het starten van het geneesmiddel op. Onbehandeld acuut nauwe kamerhoekglaucoom kan leiden tot permanent zichtverlies. De primaire behandeling is zo snel mogelijk stoppen met het innemen van het geneesmiddel. Onmiddellijke medische of chirurgische behandelingen dienen wellicht overwogen te worden als de intraoculaire druk ongecontroleerd blijft. Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nauwe kamerhoekglaucoom zijn onder meer een voorgeschiedenis van sulfonamide- of penicillineallergie.

Sporters
Sporters moeten weten dat dit geneesmiddel een geneesmiddelsubstantie bevat die een positieve uitslag kan geven bij doping-tests.

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 het risico op angio-oedeem verhogen:
Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met sacubitril/valsartan is gecontra-indiceerd omdat dit het risico op angio-oedeem verhoogt (zie rubriek 4.3 en 4.4). Sacubitril/valsartan mag niet eerder dan 36 uur na het innemen van de laatste dosis perindopril worden gestart. Perindopril-therapie mag niet eerder dan 36 uur na de laatste dosis sacubitril/valsartan worden gestart (zie rubriek 4.3 en 4.4).
Gelijktijdig gebruik van ACE-remmers met racecadotril, mTOR-remmers (bijv. sirolimus, everolimus, temsirolimus) en gliptinen (bijv. linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) kan leiden tot een verhoogd risico op angio-oedeem (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die hyperkaliëmie induceren:
Hoewel de serumkaliumspiegel doorgaans binnen normale grenswaarden blijft, kan hyperkaliëmie optreden bij sommige patiënten die met Triplixam behandeld worden. Sommige geneesmiddelen of therapeutische klassen kunnen het optreden van hyperkaliëmie verhogen: aliskiren, kaliumzouten, kaliumsparende diuretica (bijv. spironolacton, triamtereen of amiloride), ACE-remmers, angiotensine-II receptorenantagonisten, NSAID's, heparinen, immunosuppressiva zoals ciclosporine, tacrolimus of trimethoprim en cotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), aangezien bekend is dat trimethoprim werkt als een kaliumsparend diureticum zoals amiloride. De combinatie van deze geneesmiddelen verhoogt het risico op hyperkaliëmie. Daarom wordt de combinatie van Triplixam en bovengenoemde geneesmiddelen niet aanbevolen. Indien gelijktijdig gebruik aangewezen is, moeten ze met voorzorg en frequente controle van de serumkaliumspiegel gebruikt worden.

Gelijktijdig gebruik gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3):
Aliskiren: Bij diabetische of patiënten met verminderde nierfunctie, risico van hyperkaliëmie, verslechtering van nierfunctie en verhoging van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Extracorporale behandelingen: Extracorporale behandelingen die leiden tot contact van bloed met negatief geladen oppervlakken, zoals dialyse of hemofiltratie met bepaalde hogefluxmembranen (bijv. polyacrylonitrilmembranen) en aferese van lagedichtheidlipoproteïne met dextraansulfaat wegens verhoogd risico van ernstige anafylactoïde reacties (zie rubriek 4.3). Als een dergelijke behandeling noodzakelijk is, moet het gebruik van een ander type dialysemembraan of een andere klasse van antihypertensiva worden overwogen.

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 verminderde nierfunctie, risico van hyperkaliëmie, verslechtering van de nierfunctie en verhoging van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (zie rubriek 4.4).
	Gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensinerecep-torblokker	In de literatuur is gerapporteerd dat bij patiënten met vastgestelde atherosclerotische ziekte, hartfalen, of bij diabetes met eindorgaanbeschadiging, gelijktijdige behandeling met ACE-remmer en angiotensinereceptorblokker 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).
	Kaliumsparende geneesmiddelen (bijv. triamtereen, amiloride,…), kalium (zouten)	Hyperkaliëmie (potentieel letaal), met name samen met verminderde nierfunctie (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 calciumkanaalblokkers zoals amlodipine te vermijden bij patiënten die gevoelig zijn voor maligne hyperthermie en bij de behandeling van maligne hyperthermie.
	Pompelmoes of pompelmoessap	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 (zoals acetylsalicylzuur bij anti-inflammatoire doseringsregimes, COX-2-remmers en niet-selectieve NSAID's), kan er een 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 nierwerking. Men dient voorzichtig te zijn met het toedienen van de combinatie, met name bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden en er moet zorg worden besteed aan de nierfunctiecontrole na het starten van de gelijktijdige behandeling, en op geregelde tijdstippen erna.
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 verminderde nierfunctie.

	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 voor het starten van de 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 (eplerenon, spironolacton)	Met eplerenon of spironolacton in doses tussen 12,5 mg tot 50 mg per dag en ACE-remmers in lage doses: Bij de behandeling van hartfalen klasse II-IV (NYHA) met een ejectiefractie <40 % en eerder behandeld met ACE-remmers en lisdiuretica, risico van hyperkaliëmie, 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 hyperkaliëmie en verminderde nierfunctie. Eens per week in de eerste maand van de behandeling aan het begin en daarna maandelijks nauwlettend controleren van de kaliëmie en creatininemie wordt aanbevolen.
indapamide	Torsades de pointes-inducerende geneesmiddelen	In verband met het risico op hypokaliëmie, dient men voorzichtig te zijn met het toedienen van indapamide in verband met geneesmiddelen die torsades de pointes kunnen veroorzaken zoals, maar niet beperkt tot: - klasse Ia antiaritmica (bijv. kinidine, hydrokinidine, disopyramide); - klasse III antiaritmica (bijv. amiodaron, sotalol, dofetilide, ibutilide, bretylium); - sommige antipsychotica fenothiazinen (bijv. chloorpromazine, cyamemazine, levomepromazine, thioridazine, trifluoperazine), benzamiden (bijv. amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride), butyrofenonen (bijv. droperidol, haloperidol), andere antipsychotica (bijv. pimozide), andere middelen (bijv. bepridil, cisapride, difemanil, erytromycine IV, halofantrine, mizolastine, pentamidine, sparfloxacin, moxifloxacine, vincamine IV, methadon, astemizol, terfenadine). Preventie van lage kaliumspiegels en correctie indien nodig: monitoren van het QT-interval.
	Amfotericine B (IV route), gluco-corticoïden en mineralo-corticoïden (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 prikkelende laxeermiddelen te worden gebruikt.
	Hartglycosiden	Hypokaliëmie en/of hypomagnesiëmie begunstigen de toxische effecten van digitalis. Monitoring van plasmakalium, magnesium en ECG en, indien nodig, aanpassing van de behandeling, wordt aanbevolen.
	Allopurinol	Gelijktijdige behandeling met indapamide kan de incidentie van overgevoeligheidsreacties op allopurinol verhogen.
amlodipine	CYP3A4-inductoren	Bij gelijktijdige toediening van bekende inductoren van CYP3A4 kan de plasmaconcentratie van amlodipine variëren. Daarom dient de bloeddruk bewaakt te worden en dosisregulering overwogen te worden, zowel tijdens als na gelijktijdige medicatie, in het bijzonder met sterke CYP3A4-inductoren (bijv. rifampicine, Hypericum perforatum).
	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 ontwikkeling van deze PK-variaties kan bij ouderen meer uitgesproken zijn. Daarom zijn klinisch controleren en dosisaanpassing mogelijk nodig. Er is verhoogd risico op hypotensie bij patiënten die claritromycine met amlodipine krijgen voorgeschreven. Wanneer amlopidine tegelijkertijd met claritromycine wordt toegediend, is zorgvuldige monitoring van de patiënt aanbevolen.

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.
	Corticosteroïden, tetracosactide	Verlaging van het antihypertensieve effect (zout- en waterretentie als gevolg van corticosteroïden).
perindopril	Antihypertensiva en vasodilatoren	Gelijktijdig gebruik met nitroglycerine en andere nitraten of andere vasodilatatoren, kunnen de bloeddruk verder verlagen.
	Allopurinol, cytostatica of immunosuppressiva, systemische corticosteroïden 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.
	Sympathomimetica	Sympathomimetica kunnen de antihypertensieve effecten van ACE-remmers verminderen.
	Goud	Nitritoïde reacties (symptomen zoals roodheid van het 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	Lactaatacidose 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.
	Jodiumhoudende contrastmiddelen	In gevallen van dehydratie veroorzaakt door diuretica is er een verhoogd risico op acute nierinsufficiëntie, vooral bij gebruik van hoge doses gejodeerde contrastmiddelen. Rehydratie dient vóór toediening van de jodiumhoudende 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 of warfarine	Tijdens klinische interactie-onderzoeken had amlodipine geen effect op de farmacokinetiek van atorvastatine, digoxine of warfarine.
	Tacrolimus	Er is risico op verhoogde tacrolimusconcentratie in het bloed wanneer tacrolimus tegelijkertijd met amlodipine wordt toegediend. Teneinde toxiciteit door tacrolimus te voorkomen, vereist de toediening van amlodipine bij een patiënt behandeld met tacrolimus zorgvuldige monitoring van de tacrolimusconcentratie in het bloed en indien nodig aanpassing van de dosis tacrolimus.
	Remmers van het mechanistisch doel van rapamycine (mTOR-remmers)	mTOR-remmers zoals sirolimus, temsirolimus en everolimus zijn CYP3A-substraten. Amlodipine is een zwakke CYP3A-remmer. Bij gelijktijdig gebruik van mTOR-remmers kan amlodipine de blootstelling aan mTOR-remmers verhogen.
	Ciclosporine	Er zijn geen studies naar de interactie van ciclosporine en amlodipine uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers of andere populaties, met uitzondering van niertransplantatiepatiënten, bij wie wisselende toenamen van de laagste ciclosporineconcentratie (gemiddeld 0 tot 40%) werden waargenomen. Monitoring van de ciclosporineconcentratie moet worden overwogen bij niertransplantatiepatiënten die worden behandeld met amlodipine en indien nodig moet de dosis ciclosporine worden verlaagd.

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

Epidemiologisch bewijs in verband met het risico op teratogeniciteit na blootstelling aan ACE-remmers tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is niet conclusief; een lichte risicotoename kan echter niet worden uitgesloten. Tenzij het essentieel wordt geacht om de behandeling met ACE-remmers voort te zetten moeten patiënten die een zwangerschap plannen overschakelen op alternatieve antihypertensieve behandelingen die een bewezen veiligheidsprofiel voor gebruik tijdens de zwangerschap hebben. Wanneer een zwangerschap wordt vastgesteld, moet de behandeling met ACE-remmers onmiddellijk worden stopgezet en, indien raadzaam, moet een alternatieve behandeling worden gestart.
Blootstelling aan ACE-remmers tijdens het tweede en derde trimester blijkt foetotoxiciteit bij de mens te veroorzaken (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 met ultrageluid te controleren.
Baby's wiens moeders ACE-remmers hebben genomen moeten nauwlettend op hypotensie worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Indapamide:
Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van indapamide bij zwangere vrouwen. Langdurige blootstelling aan thiazide gedurende het derde trimester van de zwangerschap kan het moederlijk plasma volume verlagen 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.
Dierstudies tonen geen aanwijzingen voor directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3) aan.

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 wordt niet aanbevolen 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 pasgeboren of een te vroeg geboren baby.

Indapamide:
Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van indapamide of metabolieten in de moedermelk.
Overgevoeligheid voor geneesmiddelen op basis van sulfonamidenderivaten en hypokaliëmie kunnen optreden.
Indapamide is nauw verwant aan thiazidediuretica die tijdens de borstvoedingsperiode in verband zijn gebracht met een vermindering of zelfs onderdrukking van de melksecretie.

Amlodipine:
Amlodipine wordt uitgescheiden in moedermelk. Het deel van de aan de moeder toegediende dosis dat de zuigeling binnenkrijgt wordt geschat met een interkwartiel bereik van 3-7%, met een maximum van 15%. Het effect van amlodipine op zuigelingen is niet bekend.

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 calciumkanaalblokkers. 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 Triplixam 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 vaakst gemelde bijwerkingen bij perindopril, indapamide en amlodipine zijn afzonderlijk gegeven: hypokaliëmie, duizeligheid, hoofdpijn, paresthesie, somnolentie, dysgeusie, verminderd gezichtsvermogen, diplopie, tinnitus, vertigo, palpitaties, rood aanlopen, hypotensie (en effecten die verband houden met hypotensie), hoesten, dyspneu, maagdarmstoornissen (buikpijn, obstipatie, diarree, dyspepsie, misselijkheid, braken, veranderde stoelgang), pruritus, uitslag, maculo-papuleuze uitslag, spierspasmen, gezwollen enkels, asthenie, oedeem en vermoeidheid.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm
De volgende bijwerkingen werden tijdens behandeling opgemerkt bij perindopril, indapamide of amlodipine en onder de volgende frequentie geklasseerd:
Zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100 tot <1/10); soms (≥1/1.000 tot <1/100); zelden (≥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	Rhinitis	Zeer zelden	-	Soms
Endocriene aandoeningen	Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)	Zelden	-	-
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
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie	-	Vaak	-
	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*	Soms	

	Hypochloremie	-	Zelden	-
	Hypomagnesiëmie	-	Zelden	-
	Hyperglykemie	-	-	Zeer zelden
	Hypercalciëmie	-	Zeer zelden	-
				-
Psychische stoornissen	Slapeloosheid	-	-	Soms
	Stemming veranderd (inclusief angst)	Soms	-	Soms
	Depressie	Soms*	-	Soms
	Slaapstoornissen	Soms	-	-
	Verwarde toestand	Zeer zelden	-	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Vaak	-	Vaak
	Hoofdpijn	Vaak	Zelden	Vaak
	Paresthesie	Vaak	Zelden	Soms
	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 syndroom)	-	-	Niet bekend
	Beroerte, mogelijk secundair aan bovenmatige hypotensie bij patiënten met verhoogd risico (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden	-	-
	Mogelijkheid van begin van hepatische encefalopathie in geval van leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 4.4)	-	Niet bekend	-
Oogaandoeningen	Verminderd gezichtsvermogen	Vaak	Niet bekend	Vaak
	Nauwe kamerhoekglaucoom	-	Niet bekend	-
	Choroïdale effusie	-	Niet bekend	-
	Diplopie	-	-	Vaak
	Myopie	-	Niet bekend	-
	Wazig zien		Niet bekend	-
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Tinnitus	Vaak	-	Soms
	Vertigo	Vaak	Zelden	-
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	Soms
	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	Overmatig blozen	Zelden*	-	Vaak
	Hypotensie (en aan hypotensie gerelateerde effecten) (zie rubriek 4.4)	Vaak	Zeer zelden	Soms
	Vasculitis	Soms*	-	Zeer zelden
	Raynaud-fenomeen	Niet bekend	-	-
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten (zie rubriek 4.4)	Vaak	-	Soms
	Dyspneu	Vaak	-	Vaak
	Bronchospasme	Soms	-	-
	Eosinofiele pneumonie	Zeer zelden	-	-
Maagdarmstelselaandoeningen	Buikpijn	Vaak	-	Vaak
	Constipatie	Vaak	Zelden	Vaak
	Diarree	Vaak	-	Vaak
	Dyspepsie	Vaak	-	Vaak
	Misselijkheid	Vaak	Zelden	Vaak
	Braken	Vaak	Soms	Soms
	Droge mond	Soms	Zelden	Soms
	Veranderde stoelgang	-	-	Vaak
	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	-
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus	Vaak	-	Soms
	Huiduitslag	Vaak	-	Soms
	Rash maculopapulair		Vaak	-
	Urticaria (zie rubriek 4.4)	Soms	Zeer zelden	Soms
	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
	Verergering van psoriasis	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	Niet bekend
	Oedeem van Quincke	-	-	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierspasmen	Vaak	Niet bekend	Vaak
	Gezwollen enkels	-	-	Vaak
	Artralgie	Soms*	-	Soms
	Spierzwakte	-	Niet bekend	-
	Myalgie	Soms*	Niet bekend	Soms
	Rabdomyolyse	-	Niet bekend	-
	Rugklachten	-	-	Soms
	Mogelijke verslechtering van reeds bestaande gedissemineerde lupus erythematodes	-	Niet bekend	-
Nier- en urinewegaandoeningen	Mictiestoornis	-	-	Soms
	Nycturie	-	-	Soms
	Pollakisurie	-	-	Soms
	Anurie/oligurie	Zelden*	-	-
	Acuut nierfalen	Zelden		-
	Nierfalen	Soms	Zeer zelden	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erectieproblemen	Soms	Soms	Soms
	Gynaecomastie	-	-	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Asthenie	Vaak	-	Vaak
	Vermoeidheid	-	Zelden	Vaak
	Oedeem	-	-	Zeer vaak
	Pijn op de borst	Soms*	-	Soms
	Pijn	-	-	Soms
	Malaise	Soms*	-	Soms
	Perifeer oedeem	Soms*	-	-
	Pyrexie	Soms*	-	-

Onderzoeken	Gewichtstoename	-	-	Soms
	Gewichtsverlies	-	-	Soms
	Bloedureum verhoogd	Soms*	-	-
	Bloedcreatinine verhoogd	Soms*	-	-
	Bloedbilirubine verhoogd	Zelden	-	-
	Leverenzym verhoogd	Zelden	Niet bekend	Zeer zelden
	Hemoglobine 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*

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Bij fase II- en III-onderzoeken waarin indapamide 1,5 mg en 2,5 mg werden vergeleken, liet plasmakaliumanalyse een dosisafhankelijk effect van indapamide zien:
- Indapamide 1,5 mg: plasmakalium < 3,4 mmol/l werd waargenomen bij 10% van de patiënten en < 3,2 mmol/l bij 4% van de patiënten na 4 tot 6 weken behandeling. Na 12 weken behandeling was de gemiddelde daling van het plasmakalium 0,23 mmol/l.
- Indapamide 2,5 mg: plasmakalium < 3,4 mmol/l werd waargenomen bij 25% van de patiënten en < 3,2 mmol/l bij 10% van de patiënten na 4 tot 6 weken behandeling. Na 12 weken behandeling was de gemiddelde daling van het plasmakalium 0,41 mmol/l.

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 :

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website : www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over overdosering met Triplixam bij mensen.

Voor de combinatie perindopril/indapamide
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 steenkool, 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.
Perindoprilaat, de werkzame vorm van perindopril, kan met dialyse worden verwijderd (zie rubriek 5.2).

Voor amlodipine
De ervaring met opzettelijke overdosering bij mensen beperkt.

Symptomen
Beschikbare gegevens geven aan dat zware overdosering zou kunnen resulteren in excessieve perifere vasodilatatie en mogelijk reflextachycardie.
Er zijn duidelijke en mogelijk langdurige systemische hypotensie tot en met shock met fatale afloop gerapporteerd.
Niet-cardiogeen longoedeem is zelden gemeld als gevolg van een overdosis amlodipine die zich kan manifesteren met een vertraagde aanvang (24-48 uur na inname) en waarbij beademingsondersteuning nodig is. Vroegtijdige reanimatiemaatregelen (inclusief vochtophoping) om de perfusie en het hartminuutvolume op peil te houden, kunnen precipiterende factoren zijn.

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 steenkool 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 arginineзout 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 reflextachycardie voordoen.

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

Perindopril werkt via perindoprilaat, de werkzame metaboliet. 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/m^2 bij mannelijke en > 100 g/m^2 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 inloopperiode 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) (Antihypertensia en lipidenverlagende behandeling om hartaanval process to voorkomen) 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 elektrocardiogram 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 perindoprilaat is verminderd bij ouderen, evenals bij patiënten met hart- of nierfalen
- Verminderde n*ierfunctie*: Doseringsaanpassingen bij renale insufficiëntie is gewenst, afhankelijk van de mate van de stoornis (creatinineklaring).
- *In geval van dialyse*: de klaring van perindoprilaat 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 perindoprilaat 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 renale insufficiëntie.

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 afgnomen leverfunctie. 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 reproductietoxiciteitsstudies zijn geen embryotoxisch en teratogeen effecten gebleken 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 besilaat 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),
Crosscarmellosenatrium (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

3 jaar.

Voor de verpakking van 28 en 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, 28 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, 28, 30, 60 (2 tablettencontainers van 30), 84 (3 tablettencontainer van 28), 90 (3 tablettencontainers van 30), 100, 120 tabletten (4 tablettencontainers van 30), 500 tabletten (5 tablettencontainers van 100).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Servier Benelux N.V.
Bergensesteenweg 1424
1070 Brussel
België

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

TRIPLIXAM 5 mg / 1,25 mg / 5 mg: BE448657
TRIPLIXAM 5 mg / 1,25 mg / 10 mg: BE448666
TRIPLIXAM 10 mg / 2,5 mg / 5 mg: BE448675
TRIPLIXAM 10 mg / 2,5 mg / 10 mg: BE448684

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06/02/2014
Datum van hernieuwing van de vergunning: 31/03/2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2026