

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Triveram 10 mg/5 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Triveram 20 mg/5 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Triveram 20 mg/10 mg/5 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Triveram 20 mg/10 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Triveram 40 mg/10 mg/10 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Triveram 10 mg/5 mg/5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10,82 mg atorvastatiinikalsiumtrihydraattia, joka vastaa 10 mg:aa atorvastatiinia, 5 mg perindopriiliarginiinia, joka vastaa 3,40 mg:aa perindopriilia, ja 6,94 mg amlodipiinibesilaattia, joka vastaa 5 mg:aa amlodipiinia.  
Yksi Triveram 20 mg/5 mg/5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 21,64 mg atorvastatiinikalsiumtrihydraattia, joka vastaa 20 mg:aa atorvastatiinia, 5 mg perindopriiliarginiinia, joka vastaa 3,40 mg perindopriilia, ja 6,94 mg amlodipiinibesilaattia, joka vastaa 5 mg:aa amlodipiinia.  
Yksi Triveram 20 mg/10 mg/5 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 21,64 mg atorvastatiinikalsiumtrihydraattia, joka vastaa 20 mg:aa atorvastatiinia, 10 mg perindopriiliarginiinia, joka vastaa 6,79 mg:aa perindopriilia, ja 6,94 mg amlodipiinibesilaattia, joka vastaa 5 mg:aa amlodipiinia.  
Yksi Triveram 20 mg/10 mg/10 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 21,64 mg atorvastatiinikalsiumtrihydraattia, joka vastaa 20 mg:aa atorvastatiinia, 10 mg perindopriiliarginiinia, joka vastaa 6,79 mg:aa perindopriilia, ja 13,87 mg amlodipiinibesilaattia, joka vastaa 10 mg:aa amlodipiinia.  
Yksi Triveram 40 mg/10 mg/10 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 43,28 mg atorvastatiinikalsiumtrihydraattia, joka vastaa 40 mg:aa atorvastatiinia, 10 mg perindopriiliarginiinia, joka vastaa 6,79 mg:aa perindopriilia, ja 13,87 mg amlodipiinibesilaattia, joka vastaa 10 mg:aa amlodipiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti (Triveram 10/5/5 mg: 27,46 mg, Triveram 20/5/5 mg, 20/10/5 mg ja 20/10/10 mg: 54,92 mg ja Triveram 40/10/10 mg: 109,84 mg)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Triveram 10/5/5 mg: Keltainen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 7 mm ja jonka kaarevan pinnan säde on 25 mm. Tabletissa on toisella puolella kaiverrus "1" ja vastakkaisella puolella "1".

Triveram 20/5/5 mg: Keltainen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka läpimitta on 8,8 mm ja jonka kaarevan pinnan säde on 32 mm. Tabletissa on toisella puolella kaiverrus "2" ja vastakkaisella puolella "2".

Triveram 20/10/5 mg: Keltainen, neliön muotoinen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka sivun pituus on 9 mm ja jonka kaarevan pinnan säde on 16 mm. Tabletissa on toisella puolella kaiverrus "3" ja vastakkaisella puolella "3".

Triveram 20/10/10 mg: Keltainen, pitkänomainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on 12,7 mm ja leveys 6,35 mm. Tabletin toisella puolella on kaiverrus "4" ja vastakkaisella puolella "4".

Triveram 40/10/10 mg: Keltainen, pitkänomainen, kalvopäällysteinen tabletti, jonka pituus on 16 mm ja leveys 8 mm. Tabletin toisella puolella on kaiverrus "5" ja vastakkaisella puolella "5".

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Triveram on tarkoitettu primaariin hyperkolesterolemiaan tai sekamuotoiseen hyperlipidemiaan liittyvän essentiaalisen hypertension ja/tai stabiilin sepelvaltimotaudin korvaavaan hoitoon aikuispotilaille, joiden sairaus on riittävässä hoitotasapainossa samanaikaisesti annettavilla atorvastatiinilla, perindopriililla ja amlodipiinilla samoin annoksin kuin yhdistelmävalmisteessa on käytetty.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Tavanomainen annostus on yksi tabletti kerran päivässä.

Kiinteä annosyhdistelmä ei sovi hoidon aloittamiseen.

Jos annostuksen muuttaminen on tarpeen, annos on titrattava erillisten lääkeaineiden yhdistelmällä.

#### *Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat (ks. kohta 4.4)*

Triveram-tabletteja voidaan antaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on  $\geq 60$  ml/min, eikä se sovi potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on  $< 60$  ml/min. Näille potilaille suositellaan annostuksen yksilöllistä titraamista valmisteeseen sisältämällä aineosilla erikseen.

#### *Iäkkäät potilaat (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)*

Iäkkäät potilaat voivat käyttää Triveram-hoitoa munuaisten toiminnan mukaisesti.

#### *Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2)*

Jos potilaalla on maksan vajaatoimintaa, Triveram-valmisteeseen käytössä pitää olla varovainen. Triveram-valmisteeseen käyttö on vasta-aiheista aktiivista maksasairautta sairastaville potilaille.

#### *Pediatriset potilaat*

Triveram-valmisteeseen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla. Käyttöä lapsille ja nuorille ei siksi suositella.

#### Antotapa

Suun kautta.

Triveram-tabletit pitää ottaa kerta-annoksena kerran päivässä aamuisin ennen ateriaa.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai muille ACE:n estäjille tai dihydropyridiinijohdoksille tai statiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiivinen maksasairaus tai seerumin transaminaasipitoisuuksien suureneminen yli kolminkertaisiksi normaaliarvojen ylärajaan nähden, kun syytä tähän ei tiedetä.
- Valmisteeseen käyttö naisille raskauden ja imetyksen aikana tai jos nainen voi tulla raskaaksi eikä käytä asianmukaista ehkäisyä (ks. kohta 4.6) Vaikea hypotensio.
- Sokki, mukaan lukien kardiogeeninen sokki.
- Vasemman kammion ulosvirtauskanavan ahtauma (esim. hypertrofis-obstruktiivinen kardiomyopatia ja vaikea-asteinen aorttastenoosi).
- Akuutin sydäninfarktin jälkeinen hemodynaamisesti epävakaa sydämen vajaatoiminta.
- Aiemmin sairastettu angioedeema (Quincken edeema), joka liittyy aiempaan hoitoon ACE:n estäjillä.
- Perinnöllinen tai idiopaattinen angioedeema.
- Käyttö samanaikaisesti aliskireeniä sisältävien valmisteiden kanssa, jos potilaalla on diabetes mellitus tai munuaisten vajaatoimintaa (glomerulusten suodatusnopeus  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).
- Sakubitriilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteeseen samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
- Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa (ks. kohta 4.5).

- Merkittävä ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma (ks. kohta 4.4).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### **Atorvastatiinia, perindopriilia ja amlodipiinia koskevat erityiset varoitukset ja varotoimet koskevat myös Triveram-valmistetta.**

###### Maksavaikutukset:

Koska yksi Triveram-valmisteen komponenteista on atorvastatiini, maksan toimintakokeita pitää tehdä säännöllisin väliajoin. Jos potilaalle kehittyy maksavaurioihin viittaavia merkkejä tai oireita, hänelle on tehtävä maksan toimintakokeet. Jos potilaan maksan transaminaasiarvot ovat suurentuneet, maksa-arvoja on tarkkailtava, kunnes ne palautuvat normaaleiksi. Jos normaaliarvojen ylärajaan nähden yli 3-kertaisiksi suurentuneet transaminaasiarvot eivät palaudu, suositellaan atorvastatiiniannoksen pienentämistä erillisiä valmisteita käyttäen tai atorvastatiinihoidon lopettamista (ks. kohta 4.8). Triveram-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää runsaasti alkoholia ja/tai hänellä on aiemmin ollut maksasairaus.

ACE:n estäjiin on liittynyt harvoin oireyhtymä, joka alkaa kolestaattisena keltaisuutena ja etenee voimakasoireiseksi maksanekroosiksi ja johtaa (toisinaan) potilaan kuolemaan. Tämän oireyhtymän mekanisme ei tunneta. Jos Triveram-hoitoa saavalle potilaalle ilmaantuu keltaisuutta tai potilaan maksaentsyymipitoisuudet suurenevät huomattavasti, Triveram-hoito pitää keskeyttää ja lääkärin pitää seurata potilasta asianmukaisesti (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalla on maksan vajaatoimintaa, amlodipiinin puoliintumisaika pitenee ja AUC-arvot ovat suuremmat, eikä annossuosituksia ole varmistettu. Triveram-hoitoa saavia vaikea-asteista maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava tarkoin.

Hoito Triveram-valmisteella on atorvastatiinin, perindopriilin ja amlodipiinin vaikutuksen perusteella vasta-aiheista potilaille, joilla on aktiivinen maksasairaus tai joiden seerumin transaminaasipitoisuudet ovat pitkään yli kolminkertaiset normaaliarvojen ylärajaan nähden eikä syytä tähän tiedetä. Triveram-valmisteen käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on maksan vajaatoiminta tai jos potilas käyttää runsaasti alkoholia ja/tai hänellä on aiemmin ollut maksasairaus. Jos annostusta on tarpeen muuttaa, annos on titrattava erillisten lääkeaineiden yhdistelmällä.

###### Luustolihasvaikutukset

Kuten muutkin HMG-CoA-reduktaasin estäjät, atorvastatiini saattaa joissakin harvinaisissa tapauksissa vaikuttaa luustolihasiin ja aiheuttaa lihaskipua, lihastulehduksen ja lihassairauden, joka saattaa edetä rabdomyolyysiksi. Rabdomyolyysi on mahdollisesti hengenvaarallinen tila, jolle on tunnusomaista huomattavasti suurentunut seerumin kreatiinikinaasiarvo (yli 10 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi), myoglobinemia ja myoglobinuria, joka voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan.

###### *Kreatiinikinaasin määrittäminen:*

Kreatiinikinaasia (S-CK) ei pidä mitata heti raskaan fyysisen rasituksen jälkeen eikä myöskään, jos suurentuneelle S-CK-arvolle on jokin muu selitys, koska tällöin on vaikea arvioida määrittämyksen tulosta. Jos S-CK-arvo on merkittävästi suurentunut lähtötilanteessa (yli 5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi), arvo mitataan uudestaan 5–7 päivän kuluttua tulosten varmistamiseksi.

###### Ennen hoitoa:

Varovaisuutta on noudatettava atorvastatiinin määräämisessä potilaalle, jolla on rabdomyolyysille altistavia tekijöitä. Kreatiinikinaasipitoisuus on mitattava ennen statiinihoidon aloittamista seuraavissa tilanteissa:

- munuaisten vajaatoiminta
- kilpirauhasen vajaatoiminta
- aiemmat perinnölliset lihassairaudet potilaalla itsellään tai sukulaisella
- aiempi statiinin tai fibraatin aiheuttama lihastoksisuus
- aiempi maksasairaus ja/tai senhetkinen runsas alkoholinkäyttö

- kreatiiniinaasin määrityksen tarve iäkkäälle potilaalle (> 70 vuotta) on arvioitava sen mukaan, onko potilaalla muita rabdomyolyyseille altistavia tekijöitä
- tilanteet, joissa pitoisuus plasmassa saattaa suurentua, esimerkiksi yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5) ja erityisryhmät, myös geneettiset alaryhmät (ks. kohta 5.2).

Tällöin hoidosta koituvaa riskiä on arvioitava suhteessa mahdolliseen hyötyyn, ja kliinistä seuranta suositellaan.

Jos kreatiiniinaasipitoisuus on lähtötilanteessa merkitsevästi suurentunut (yli 5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi), hoitoa ei saa aloittaa.

Hoidon aikana:

- Potilasta pyydetään ilmoittamaan viipymättä, jos hänellä ilmenee lihaskipua, -kouristuksia tai -heikkoutta erityisesti, jos niihin liittyy huonovointisuutta tai kuumetta.
- Jos tällaisia oireita ilmenee Triveram-hoidon aikana, potilaan S-CK-arvo on mitattava. Jos arvo on merkitsevästi suurentunut (yli 5 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi), hoito on lopetettava.
- Jos lihasoireet ovat voimakkaita ja aiheuttavat päivittäistä haittaa, on hoidon lopettamista harkittava, vaikka S-CK-arvo olisi enintään 5 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suurempi.
- Jos oireet häviävät ja S-CK-arvo palautuu normaaliksi, voidaan harkita atorvastatiinihoidon aloittamista uudelleen tai vaihtoehtoisen statiinihoidon aloittamista pienimmällä annoksella ja tarkassa seurannassa.
- Triveram-hoito on lopetettava heti, jos S-CK-arvo suurenee kliinisesti merkitsevästi (yli 10 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi) tai jos potilaalla todetaan tai epäillään olevan rabdomyolyyysi.

*Muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö:*

Koska tämä lääkevalmiste sisältää atorvastatiinia, rabdomyolyyisin riski suurenee, kun Triveram-valmistetta käytetään samanaikaisesti sellaisen lääkityksen kanssa, joka saattaa suurentaa atorvastatiinipitoisuutta plasmassa. Tällaisia lääkeaineita ovat voimakkaat CYP3A4:n tai kuljettajaproteiinien estäjät (esim. siklosporiini, telitromysiini, klaritromysiini, delavirdiini, stiripentoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli ja HIV-proteaasin estäjät, mukaan lukien ritonaviiri, lopinaviiri, atatsanaviiri, indinaviiri, darunaviiri jne.). Myopatian riski voi myös suurentua, jos atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti gemfibrotsiilin ja muiden fibriinihappojohdannaisien, erytromysiinin, niasiinin, etsetimibin, telapreviirin tai tipranaviiri/ritonaviiri-yhdistelmän kanssa. Jos mahdollista, näiden lääkitysten sijaan on harkittava sellaisten lääkeaineiden käyttöä, joilla ei ole yhteisvaikutuksia.

Immuunivälitteisestä nekrotisoivasta myopatiasta (IMNM) on ilmoitettu hyvin harvoin statiinihoidon aikana tai sen jälkeen. IMNM:lle ominaisia kliinisiä merkkejä ovat proksimaalinen lihasheikkous ja kohonneet seerumin kreatiiniinaasiarvot, jotka jatkuvat statiinihoidon lopettamisesta huolimatta. Jos näitä lääkkeitä on tarpeen antaa samanaikaisesti Triveram-valmisteen kanssa, hoidon hyödyt ja riskit on punnittava huolellisesti. Jos potilas käyttää plasman atorvastatiinipitoisuutta suurentavia lääkeaineita, suositellaan atorvastatiinin enimmäisannoksen pienentämistä, joten tällöin on harkittava annoksen titraamista pienemmäksi vaikuttavista aineista erillisinä valmisteina käyttämällä. Lisäksi käytettäessä voimakkaita CYP3A4:n estäjiä, on harkittava atorvastatiinin aloitusannoksen pienentämistä ja potilaiden asianmukaista kliinistä seuranta suositellaan (ks. kohta 4.5).

Koska Triveram sisältää atorvastatiinia, sitä ei saa käyttää yhdessä systeemisesti käytettävän fusidiinihapon kanssa eikä 7 vuorokauden fusidiinihapon käytön lopettamisen jälkeen. Jos systeemisesti käytettävä fusidiinihappo katsotaan potilaalle välttämättömäksi, statiinihoito pitää keskeyttää fusidiinihappohoidon koko keston ajaksi. Fusidiinihappoa ja statiineja yhdistelmänä käyttäneillä potilailla on raportoitu rabdomyolyyysiä (myös joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia) (ks. kohta 4.5). Potilasta pitää neuvoa hakeutumaan heti lääkäriin, jos hänelle ilmaantuu oireina lihasheikkoutta, -kipua tai -arkuutta.

Statiinihoitoa voidaan jatkaa seitsemän vuorokautta viimeisen fusidiinihappoannoksen ottamisen jälkeen.

Jos systeemisesti käytettävää fusidiinihappoa tarvitaan pitkäaikaisesti, esim. vaikea-asteisten infektioiden hoitoon, Triveram-valmisteen ja fusidiinihapon yhteiskäytön tarvetta voidaan poikkeustapauksissa harkita vain tapauskohtaisesti ja lääkärin tarkassa valvonnassa toteutettuna.

### Interstitiaalinen keuhkosairaus

Interstitiaalista keuhkosairautta on raportoitu poikkeuksellisissa tapauksissa joidenkin statiinien käytön yhteydessä, erityisesti pitkäaikaisessa hoidossa (ks. kohta 4.8). Oireita voivat olla hengenahdistus, kuiva yskä ja yleistilan heikkeneminen (väsymys, painon lasku ja kuume). Jos potilaalla epäillään interstitiaalista keuhkosairautta, Triveram-hoito on lopetettava.

### Diabetes mellitus

On merkkejä siitä, että statiinit luokkavaikutuksenaan nostaisivat verensokeria ja joillekin riskiryhmään kuuluville potilaille aiheuttaisivat hyperglykemian, johon tarvitaan tavanomaista diabeteksen hoitoa. Suotuisat verisuonivaikutukset kuitenkin ylittävät diabetesriskin, eikä tämän vuoksi ole syytä lopettaa Triveram-hoitoa. Riskipotilaita (paastoverensokeri 5,6–6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine) on seurattava Triveram-hoidon aikana sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksin kansallisten hoitosuosituksen mukaan.

Suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä tai insuliinia käyttävien diabetespotilaiden verensokeripitoisuutta pitää seurata tarkoin ACE:n estäjää sisältävän lääkehoidon, kuten Triveram-hoidon, ensimmäisinä hoitokuukausina (ks. kohta 4.5).

### Sydämen vajaatoiminta:

Sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Triveram-hoidossa pitää olla varovainen. Vaikeaa sydämen vajaatoimintaa (NYHA-luokka III ja IV) sairastavilla potilailla tehdyssä pitkäkestoisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa keuhkoedeeman raportoitu ilmaantuvuus oli amlodipiinihoitoa saaneessa ryhmässä suurempi kuin lumeryhmässä (ks. kohta 5.1). Kalsiumkanavan salpaajia, kuten amlodipiinia, sisältävien lääkkeiden käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, koska tällöin saattaa myöhemmin olla suurempi sydän- ja verisuonitapahtumien ja kuoleman riski.

### Hypotensio:

ACE:n estäjät, kuten perindopriili voivat aiheuttaa verenpaineen laskua. Potilailla, joilla on komplisoimaton hypertensio, havaitaan oireista verenpaineen laskua harvoin. Tämä on todennäköisempää potilailla, joilla on diureettilääkityksestä, suolarajoituksesta, dialyysistä, ripulista tai oksentelusta johtuva nestevajaus tai joilla on vaikea reniiniiriippuvainen hypertensio (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Oireista verenpaineen laskua on havaittu potilailla, joilla on oireinen sydämen vajaatoiminta ja mahdollisesti siihen liittyvä munuaisten vajaatoiminta. Oireisen verenpaineen laskun esiintyminen on todennäköisempää potilailla, joilla on vaikea sydämen vajaatoiminta ja jotka käyttävät suuria annoksia ns. loop-diureetteja ja joilla on hyponatremia tai toiminnallinen munuaisten vajaatoiminta. Hoidon aloittamista tulee seurata tarkoin ja annos tulee säätää huolellisesti, jos potilaalla on alttius oireiseen matalaan verenpaineeseen (ks. kohdat 4.2 ja 4.8). Annos tulee säätää huolellisesti ja hoidon aloittamista tulee seurata tarkoin myös, jos potilaalla on iskeeminen sydän- tai aivoverenkiertosairaus, sillä voimakas verenpaineen lasku voi aiheuttaa sydäninfarktin tai aivoverenkiertohäiriön.

Jos verenpaine laskee liian alas, potilas pitää asettaa selälleen makaamaan. Tarvittaessa tulee antaa natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -liuosta laskimoon. Tilapäinen verenpaineen aleneminen ei ole hoidon jatkamisen este, sillä hoitoa voidaan yleensä jatkaa normaalisti, kun verenpaine on noussut nestetilavuuden lisääntyttyä.

Joillakin potilailla, joilla on kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ja normaali tai matala verenpaine, perindopriili voi laskea verenpainetta entisestään. Tämä on ennakoitavissa oleva vaikutus, eikä hoidon keskeyttämiseen ole yleensä aihetta. Jos matala verenpaine muuttuu oireiseksi, Triveram-annosta tulee alentaa tai hoito keskeyttää.

### Aortta- ja mitraaliläpän ahtauma:

Samoin kuin muidenkin ACE:n estäjiä, esim. perindopriilia, sisältävien valmisteiden käytössä, myös Triveram-valmisteen käytössä pitää olla varovainen, jos potilaalla on mitraaliläpän ahtauma tai merkittävä aorttastenoosi, joka ei ole vaikea-asteinen. Triveram-valmisteen käyttö on vasta-aiheista, jos potilaalla on vasemman kammion vaikea-asteinen ulosvirtauseste (ks. kohta 4.3).

### Munuaisensiirto:

Perindopriiliarginiinin käytöstä potilaille, joille on lähiaikoina tehty munuaisensiirto, ei ole kokemusta.

#### Renovaskulaarinen hypertensio:

Hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan riski on suurentunut, jos ACE:n estäjillä hoidetaan potilaita, joilla on ahtauma munuaisvaltimoissa bilateraalisesti tai ainoan toimivan munuaisen valtimoahtauma (ks. kohta 4.3). Diureettilääkitys voi pahentaa tilannetta. Munuaisten vajaatoimintaa, jossa on vain lieviä muutoksia seerumin kreatiniinissa, saattaa ilmetä myös potilailla, joilla on yksipuolinen munuaisvaltimon ahtauma.

#### Munuaisten vajaatoiminta:

Triveram-valmistetta voidaan antaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on  $\geq 60$  ml/min, mutta se ei sovi potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on  $< 60$  ml/min (keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta). Näiden potilaiden annostus suositellaan titraamaan yksilöllisesti vaikuttavia aineita sisältäviä erillisiä valmisteita käyttämällä. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden rutiiniseurantaan kuuluu kalium- ja kreatiniinipitoisuuksien seuranta (ks. kohta 4.8).

Potilailla, joilla on oireinen sydämen vajaatoiminta, ACE:n estäjähoidon, esim. perindopriilihoidon, aloittamisesta johtuva matala verenpaine saattaa vielä edelleen huonontaa munuaisten toimintaa. Tällaisissa tapauksissa on raportoitu äkillistä munuaisten vajaatoimintaa, joka on yleensä ollut ohimenevää.

ACE:n estäjähoitoa saaneilla potilailla, joilla on ahtauma molemmissa munuaisvaltimoissa tai joilla on vain toinen munuaisten jäljellä ja ahtauma sen munuaisvaltimossa, on esiintynyt veren ureapitoisuuden ja seerumin kreatiniinipitoisuuden nousua. Tilanne palautuu yleensä normaalksi hoidon lopettamisen jälkeen. Tämä on erityisen todennäköistä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on lisäksi renovaskulaarinen hypertensio, on olemassa vaikea-asteisen hypotension ja munuaisten vajaatoiminnan vaara.

Eräille korkeasta verenpaineesta kärsiville potilaille, joilla ei ole aiempaa munuaisvaltimotautia, on kehittynyt veren ureapitoisuuden ja seerumin kreatiniinipitoisuuden nousua, mikä on yleensä ollut lievää ja korjautuvaa, varsinkin jos perindopriilia on annettu samanaikaisesti diureetin kanssa. Tämä on kuitenkin todennäköisempää, jos potilaalla on aiemmin ollut munuaisten vajaatoimintaa. Diureetti- ja/tai Triveram-hoidon annoksen pienentäminen ja/tai hoidon lopettaminen saattaa olla tarpeen.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat voivat käyttää amlodipiinia normaaliannoksina. Plasman amlodipiinipitoisuuden muutokset eivät korreloi munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen kanssa. Amlodipiini ei poistu elimistöstä dialyysissä.

Triveram-yhdistelmävalmisteen vaikutusta ei ole tutkittu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Triveram-annosten pitää noudattaa valmisteen sisältämien vaikuttavien aineiden annostussuosituksia.

#### Hemodialyysipotilaat:

Anafylaktisia reaktioita on raportoitu ilmenneen ACE:n estäjähoitoa saaneille potilaille, joita on dialysoitu nopeavirtauskalvoilla. Näissä tapauksissa on harkittava toisenlaisen dialyysikalvon tai toisentyyppisen verenpainelääkkeen käyttöä.

#### Yliherkkyys/angioedeema:

Kasvojen, raajojen, huulten, limakalvojen, kielen, ääninelimen ja/tai kurkunpään angioedeemaa on raportoitu ilmenneen harvoin ACE:n estäjähoitoa, myös perindopriilia, saaneille potilaille (ks. kohta 4.8). Näitä voi ilmetä missä hoidon vaiheessa tahansa. Tällaisissa tapauksissa Triveram-hoito on lopetettava välittömästi, ja aloitettava potilaan tilan seuranta, jota on jatkettava siihen saakka, kunnes oireet ovat täysin hävinneet.

Tapauksissa, joissa turvotus on rajoittunut kasvojen ja huulten alueelle, oireet häviävät tavallisesti ilman hoitoa. Antihistamiineja voidaan kuitenkin antaa oireiden lievittämiseksi.

Kurkunpään turvotukseen liittyvä angioedeema voi johtaa kuolemaan. Kun turvotukseen liittyy kielen, ääninelimen tai kurkunpään turvotus, joka voi aiheuttaa ilmatestien tukkeutumisen, tulee hätätoimenpiteisiin ryhtyä välittömästi. Näitä voivat olla adrenaliinin antaminen ja/tai potilaan hengitysteiden avoimena pitäminen. Potilasta tulisi seurata huolellisesti siihen saakka, kunnes kaikki oireet ovat täysin hävinneet pysyvästi.

Potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt angioedeemaa muutoin kuin ACE:n estäjien yhteydessä, angioedeeman riski Triveram-hoidon yhteydessä on suurentunut (ks. kohta 4.3).

Suoliston angioedeemaa on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, joita on hoidettu ACE:n estäjillä. Näillä potilailla esiintyi vatsakipua (pahoinvoinnin tai oksentelun kanssa tai niitä ilman); joissakin tapauksissa tilaa ei edeltänyt kasvojen angioedeema, ja C-1-esteraasipitoisuudet olivat normaaleja. Angioedeema todettiin tutkimusmenetelmillä, kuten vatsa-alueen TT-kuvaus tai ultraäänitutkimus, tai kirurgian yhteydessä, ja oireet hävisivät kun hoito ACE:n estäjällä lopetettiin. Suoliston angioedeema tulisi sisällyttää Triveram-valmisteella hoidetun potilaan vatsakivun erotusdiagnosiin.

Perindopriilin käyttö yhdistelmänä sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista suurentuneen angioedeeman riskin vuoksi (ks. kohta 4.3). Hoidon sakubitrilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua perindopriilihoidon viimeisen annoksen jälkeen. Jos hoito sakubitrilia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella lopetetaan, perindopriilihoidon saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitrilia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Muiden NEP:n estäjien (esim. rasekadotriilin) ja ACE:n estäjien samanaikainen käyttö voi myös lisätä angioedeeman riskiä (ks. kohta 4.5). Hyödyt on näin ollen arvioitava tarkoin riskeihin nähden ennen kuin perindopriilihoitoa saaville potilaille aloitetaan hoito NEP:n estäjillä (esim. rasekadotriililla).

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

#### Anafylaktoidiset reaktiot LDL-afereesin (low-density lipoproteins) yhteydessä:

Dekstraanisulfaatin kanssa tehdyn LDL-afereesin (low-density lipoproteins) aikana on harvoin raportoitu esiintyneen hengenvaarallisia anafylaktoidisia reaktioita ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla. Nämä reaktiot on voitu välttää keskeyttämällä hoito ACE:n estäjällä väliaikaisesti ennen jokaista afereesia.

#### Anafylaktoidiset reaktiot siedätyshoidon yhteydessä:

ACE:n estäjähoidon, kuten Triveram-hoidon, aikana siedätyshoitoa (esim. pistiäisen myrky) saaneilla potilailla on esiintynyt anafylaktoidisia reaktioita. Näillä samoilla potilailla välttyttiin yliherkkyysoireita, kun hoito ACE:n estäjällä keskeytettiin väliaikaisesti, mutta reaktiot ilmaantuivat uudestaan tapauksissa, joissa hoito lääkeaineella aloitettiin vahingossa uudelleen.

#### Neutropenia/agranulosytoosi/trombosytopenia/anemia:

Neutropeniaa/agranulosytoosia, trombosytopeniaa ja anemiaa on raportoitu esiintyvän potilaissa, jotka ovat saaneet ACE:n estäjähoitoa. Neutropeniaa esiintyy harvoin potilaissa, joilla on normaali munuaisten toiminta eikä muita komplisoivia tekijöitä. Triveram-valmistetta tulisi käyttää erittäin varoen potilaille, joilla on sidekudostautiin liittyvä verisuonisairaus, immuunivastetta heikentävä hoito, allopurinoli- tai prokaiiniamidihoito tai jokin näiden komplisoivien tekijöiden yhdistelmä, varsinkin jos potilaalla on jo aikaisemmin diagnosoitu munuaisten vajaatoiminta. Joillekin näistä potilaista kehittyi vakava infektio, joihin voimakaskaan antibioottihoito ei joissakin tapauksissa tehonnut. Jos Triveram-valmistetta käytetään tällaisten potilaiden hoitoon, olisi suositeltavaa seurata säännöllisesti veren valkosolujen määrää ja potilaita tulisi neuvota ilmoittamaan lääkärille, jos merkkejä infektiosta esiintyy (kuten kurkkukipu, kuume).

#### Rotu:

ACE:n estäjät aiheuttavat angioedeemaa yleisemmin mustaihoisille kuin muille potilaille. Kuten muidenkin ACE:n estäjien, Triveram-valmisteen sisältämän perindopriilin verenpainetta alentava vaikutus voi olla heikompi mustaihoisiin potilaisiin kuin muihin. Tämä saattaa johtua alhaisen reniinitason yleisyydestä mustaihoisilla verenpainepotilailla.

#### Yskä:

Yskää on raportoitu ACE:n estäjien käytön yhteydessä. Yskä on tyypillisesti kuivaa ja jatkuvaa, ja se häviää hoidon lopettamisen jälkeen. ACE:n estäjien aiheuttaman yskän mahdollisuus on syytä huomioida Triveram-hoitoa saavilla potilailla osana yskän erotusdiagnosiin.

#### Leikkaushoito/anestesia:

Potilaissa, joille tehdään suuri leikkaus tai jotka nukutetaan verenpainetta alentavalla anestesia-aineella, Triveram voi estää reniinin kompensoivan vapautumisen aiheuttamaa angiotensiini II:n muodostumista. Hoito tulisi lopettaa yhtä päivää ennen leikkausta. Jos hypotensiota esiintyy ja sen epäillään johtuvan tästä mekanismista, voidaan tila korjata nestelisyksellä.

#### Hyperkalemia:

Joillekin potilaille on tullut seerumin kaliumpitoisuuden nousua ACE:n estäjähoidon aikana, mukaan lukien perindopriilihoito. Hyperkalemian kehittymisen riskitekijöitä ovat munuaisten vajaatoiminta, heikentyvä munuaisten toiminta, korkea ikä (> 70 vuotta), diabetes mellitus, samanaikaiset tapahtumat, kuten erityisesti nestevajaus, akuutti sydämen dekompenzaatio, metabolinen asidoosi, samanaikainen kaliumia säästävien diureettien (esim. spironolaktoni, eplerenoni, triamtereeni tai amiloridi), kaliumlisien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö, tai seerumin kaliumpitoisuuden kohoamiseen liittyvien lääkeaineiden käyttö (esim. hepariini, kotrimoksatsoli, joka tunnetaan myös nimellä trimetopriimi/sulfametoksatsoli). Kaliumlisien, kaliumia säästävien diureettien tai kaliumia sisältävien suolan korvikkeiden käyttö voi johtaa huomattavaan seerumin kaliumpitoisuuden kohoamiseen, erityisesti munuaisten vajaatoimintapotilailla. Hyperkalemia voi aiheuttaa vakavia, joskus jopa kuolemaan johtavia rytmihäiriöitä. Mikäli Triveram-valmisteen ja edellä mainittujen valmisteiden samanaikainen käyttö katsotaan välttämättömäksi, niiden käytössä on oltava varovainen ja seerumin kaliumpitoisuutta pitää seurata tiheästi väliajoin (ks. kohta 4.5).

#### Käyttö yhdistelmänä litiumin kanssa:

Litiumin ja perindopriilia sisältävien lääkkeiden, kuten Triveram-valmisteen, yhdistelmäkäyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5)

#### Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesto:

On olemassa näyttöä siitä, että ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikainen käyttö lisää hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) riskiä. Sen vuoksi RAA-järjestelmän kaksoisestoa ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.1).

Jos kaksoisestohoitoa pidetään täysin välttämättömänä, sitä on annettava vain erikoislääkärin valvonnassa ja munuaisten toimintaa, elektrolyyttejä ja verenpainetta on tarkkailtava tiheästi ja huolellisesti. ACE:n estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaaja ei pidä käyttää samanaikaisesti potilaille, joilla on diabeettinen nefropatia.

#### Primaari aldosteronismi:

Potilaat, joilla on primaari hyperaldosteronismi, eivät yleensä hyödy reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän kautta vaikuttavasta verenpainelääkityksestä. Tämän vuoksi tämän lääkkeen käyttöä ei suositella.

#### Apuaineet:

Koska tabletit sisältävät laktoosia, potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai täydellinen laktaasinpuutos, ei pidä käyttää Triveram-valmistetta.

#### Natriummäärä

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu, että reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisestoon ACE:n estäjien, angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai aliskireenin samanaikaisen käytön avulla liittyy haittavaikutusten, esimerkiksi hypotension, hyperkalemian ja munuaisten toiminnan heikkenemisen (mukaan lukien akuutin munuaisten vajaatoiminnan) suurentunut esiintyvyys vain yhden RAA-järjestelmään vaikuttavan aineen käyttöön verrattuna (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.1).

Triveram-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia muiden lääkkeiden kanssa, mutta atorvastatiinia, perindopriilia ja amlodipiinia on tutkittu erikseen. Näiden tutkimusten tulokset esitetään jäljempänä.



### Hyperkalemiaa aiheuttavat lääkkeet

Eräät lääkeaineet tai terapeuttiset luokat voivat lisätä hyperkalemian ilmaantumista: aliskireeni, kaliumsuolat, kaliumia säästävät diureetit, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ei-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet, hepariinit, immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten siklosporiini tai takrolimuusi, trimetopriimi. Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö lisää hyperkalemian vaaraa.

*Samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3):*

| <b>Vaikuttava aine</b> | <b>Valmisteen tunnetut yhteisvaikutukset</b>    | <b>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</b>  |
|------------------------|---|---|
| Perindopriili          | Aliskireeni                                     | Triveram-valmisteen ja aliskireenin samanaikainen käyttö diabetesta tai munuaisten vajaatoimintaa (GFR < 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) sairastaville potilaille on vasta-aiheista, koska siihen liittyy hyperkalemiaa, munuaisten toiminnan heikkenemistä sekä kardiovaskulaarisen sairastuvuuden ja kuolleisuuden lisääntymistä.  |
|                        | Kehonulkoiset hoidot                            | Kehonulkoiset hoidot, jotka johtavat veren kosketukseen negatiivisesti varautuneiden pintojen kanssa, kuten dialyysi tai hemofiltratio tiettyjen high-flux -kalvojen kanssa (esim. polyakrylonitriilikalvot) ja LDL-afereesi dekstraanisulfaatin kanssa, koska vaikeiden anafylaktisten reaktioiden riski on lisääntynyt (ks. kohta 4.3). Jos tällaisia hoitoja tarvitaan, on harkittava toisentyypisten dialyysikalvojen käyttöä tai eri lääkeryhmään kuuluvaa verenpainelääkettä.   |
|                        | <u>Sakubitriliin ja valsartaanin yhdistelmä</u> | Perindopriilin samanaikainen käyttö sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen kanssa on vasta-aiheista, koska neprilysiinin ja ACE:n samanaikainen estyminen voi lisätä angioedeeman riskiä. Hoidon sakubitriliia ja valsartaania sisältävällä yhdistelmävalmisteella saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua viimeisestä perindopriiliannoksesta. Perindopriilihoidon saa aloittaa vasta 36 tunnin kuluttua sakubitriliia ja valsartaania sisältävän yhdistelmävalmisteen viimeisen annoksen jälkeen (ks. kohta 4.3 ja 4.4). |

*Samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4):*

| <b>Vaikuttava aine</b> | <b>Valmisteen tunnetut yhteisvaikutukset</b>                            | <b>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</b>  |
|------------------------|---|---|
| Atorvastatiini         | Voimakkaat CYP3A4:n estäjät   | <p>Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4 (CYP3A4) -entsyymien välityksellä ja on kuljettajaproteiinien, kuten maksan soluunoton OATP1B1-kuljettajaproteiinin, substraatti. CYP3A4-entsyymiä tai kuljettajaproteiineja estävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö voi suurentaa plasman atorvastatiinipitoisuutta ja lisätä myopatian riskiä. Tätä riskiä voi lisätä myös atorvastatiinin käyttö samanaikaisesti muiden sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka saattavat aiheuttaa myopatiaa, kuten fibrinihappojohdannaisien ja etsetimibin kanssa (ks. kohta 4.4).</p> <p>Voimakkaiden CYP 3A4:n estäjien on osoitettu johtavan merkittävästi suurentuneisiin atorvastatiinipitoisuuksiin. Voimakkaiden CYP 3A4:n estäjien (esim. siklosporiini, telitromysiini, klaritromysiini, delavirdiini, stiripentoli, ketokonatsoli, vorikonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli ja HIV-proteasaasin estäjät, mukaan lukien ritonaviiri, lopinaviiri, atatsanaviiri, indinaviiri, darunaviiri, jne.) samanaikaista antoa Triveram-valmisteen kanssa on mahdollisuuksien mukaan vältettävä. Jos näiden lääkkeiden ja Triveram-valmisteen samanaikaista antoa ei voida välttää, on harkittava pienemmän atorvastatiiniannoksen sisältävän Triveram-valmisteen käyttöä ja potilaan asianmukaista kliinistä seurantaa suositellaan (ks. taulukko 1).</p> |
| Perindopriili          | Aliskireeni   | Triveram-valmisteen ja aliskireenin samanaikaista käyttöä ei suositella myöskään niille potilaille, joilla ei ole diabetesta tai munuaisten vajaatoimintaa..  |
|                        | ACE:n estäjän ja angiotensiinireseptorin salpaajan samanaikainen käyttö | Kirjallisuusraporttien mukaan potilailla, joilla on todettu ateroskleroottinen sairaus, sydämen vajaatoiminta tai diabetes, johon liittyy pääte-elinten vaurioita, ACE:n estäjän, kuten Triveram-valmisteen sisältämän perindopriilin, ja angiotensiinireseptorin salpaajan samanaikaiseen käyttöön liittyy suurempi liian matalan verenpaineen, pyörtymisen, hyperkalemian ja munuaistoiminnan heikkenemisen (akuutti munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien) riski yhden reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmään vaikuttavan lääkkeen käyttöön verrattuna. Kaksoissalpaus (esimerkiksi yhdistämällä ACE:n estäjä ja angiotensiini II -reseptorin salpaaja) on rajattava yksilöllisesti määritettyihin tapauksiin, ja munuaistoimintaa, kaliumpitoisuuksia ja verenpainetta on seurattava tarkkaan.   |
|                        | Estramustiini   | Lisääntyneiden haittavaikutusten, kuten angioneuroottisen edeeman, riski.   |
|                        | Litium  | ACE:n estäjien ja litiumin samanaikaisen käytön seurauksena on raportoitu reversiibeliä seerumin litiumtason nousua ja litiummyrkytystä. Triveram-valmisteen ja litiumin samanaikaista käyttöä ei suositella, mutta mikäli yhdistelmä katsotaan välttämättömäksi, tulee seerumin litiumtasoa seurata huolellisesti (ks. kohta 4.4).   |

| <b>Vaikuttava aine</b>         | <b>Valmisteen tunnetut yhteisvaikutukset</b>   | <b>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</b>  |
|--------------------------------|--|---|
|                                | Kotrimoksatsoli (trimetopriimi/sulfametoksatsoli)  | Potilailla, jotka ottavat samanaikaisesti kotrimoksatsolia (trimetopriimiä/sulfametoksatsolia), voi olla suurentunut hyperkalemian riski (ks. kohta 4.4).   |
|                                | Kaliumia säästävät diureetit (esim. triamtereeni, amiloridi, eplerenoni, spironolaktoni), kaliumsuolat | Näiden lääkkeiden tiedetään aiheuttavan hyperkaleemiaa (mahdollisesti kuolemaan johtavaa), etenkin munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (additiiviset hyperkaleemiset vaikutukset). Triveram-valmisteen käyttöä yhdistelmänä näiden lääkkeiden kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos samanaikainen käyttö on tästä huolimatta aiheellista, niiden käytössä pitää olla varovainen ja seerumin kalium- ja kreatiniinipitoisuutta pitää seurata tiheän väliajoin.                  |
| Amlodipiini                    | Dantroleeni (infuusiona)   | Eläimillä havaittiin verapamiilin ja laskimoon annetun dantroleenin annon jälkeen kuolemaan johtanutta kammiovärinää ja sydän- ja verisuoniperäistä kollapsia, joihin liittyi hyperkaleemiaa. Hyperkalemiariskin vuoksi suositellaan, että kalsiumkanavan salpaajia sisältävien lääkkeiden, kuten Triveram-valmisteen, samanaikaista käyttöä vältetään, jos potilaalla on alttiutta pahanlaatuisen hypertermian ilmaantumiselle sekä pahanlaatuisen hypertermian hoidon yhteydessä. |
| Atorvastatiini/<br>amlodipiini | Greippihedelmä tai greippimehu   | Atorvastatiinin ja runsaiden greippimehumäärien samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. taulukko 1).<br><br>Amlodipiinia sisältävän Triveram-valmisteen käytön aikana suositella välttämään greippihedelmien syömistä ja greippimehun juomista, koska biologinen hyötyosuus saattaa joillakin potilailla suurentua ja johtaa siten verenpainetta alentavan vaikutuksen voimistumiseen.   |

*Varovaisuutta edellyttävä samanaikainen käyttö:*

| <b>Vaikuttava aine</b> | <b>Valmisteen tunnetut yhteisvaikutukset</b> | <b>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</b>   |
|------------------------|--|--|
| Atorvastatiini         | Kohtalaiset CYP3A4:n estäjät                 | Kohtalaiset CYP3A4:n estäjät (esim. erytromysiini, diltiatseemi, verapamiili ja flukonatsoli) voivat suurentaa atorvastatiinipitoisuutta plasmassa (ks. taulukko 1). Kun erytromysiiniä käytettiin samanaikaisesti statiinien kanssa, todettiin lisääntyneitä myopatian riskiä. Yhteisvaikutustutkimuksia amiodaronin ja verapamiilin vaikutuksista atorvastatiiniin ei ole tehty. Sekä amiodaronin että verapamiilin tiedetään estävän CYP3A4:n aktiivisuutta ja niiden samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa voi johtaa suurentuneeseen atorvastatiinialtistukseen. Siksi on harkittava pienemmän atorvastatiiniannoksen sisältävän Triveram-valmisteen käyttöä, ja potilaan asianmukaista kliinistä seurantaa suositellaan samanaikaisessa käytössä kohtalaisten CYP3A4:n estäjien kanssa. Asianmukaista kliinistä seurantaa suositellaan estäjähoidon aloittamisen tai annoksen muuttamisen jälkeen. |
|                        | CYP3A4:n indusoijat                          | Sytokromi P450 3A:n indusoiden (esim. efavirentsi, rifampisiini, mäkikuisma) ja  |

| Vaikuttava aine | Valmisteen tunnetut yhteisvaikutukset        | Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa  |
|-----------------|--|--|
|                 |  | <p>atorvastatiinin samanaikainen anto voi pienentää atorvastatiinipitoisuuksia plasmassa vaihtelevasti (ks. taulukko 1). Rifampisiinilla on kaksinainen yhteisvaikutusmekanismi (se toisaalta indusoi sytokromi P450 3A:ta, toisaalta estää heptosyyttien OATP1B1-sisäänkuljettajaproteiinia). Tästä syystä on suositeltavaa antaa Triveram ja rifampisiini samanaikaisesti, sillä kun atorvastatiini on annettu viivästyneesti rifampisiinin jälkeen, plasman atorvastatiinipitoisuus on pienentynyt merkittävästi. Rifampisiinin vaikutusta atorvastatiinipitoisuuksiin heptosyyteissä ei kuitenkaan tunneta ja jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, lääkityksen tehoa tulisi seurata huolellisesti.</p> |
|                 | Digoksiini                                   | <p>Toistuvasti otettujen digoksiiniannosten ja 10 mg:n atorvastatiiniannosten samanaikainen anto suurensi plasman vakaan tilan digoksiinipitoisuuksia hieman (ks. taulukko 2). Digoksiinilla hoidettuja potilaita on seurattava asianmukaisesti.</p>   |
|                 | Etsetimibi                                   | <p>Pelkän etsetimibin käyttöön on liittynyt lihastapahtumia, mukaan lukien rabdomyolyyysi. Siksi tällaisten tapahtumien riski voi suurentua, kun etsetimibiä ja Triveram-valmistetta käytetään samanaikaisesti. Näille potilaille suositellaan asianmukaista kliinistä seurantaa.</p>  |
|                 | Fusidiinihappo                               | <p>Systeemisesti käytettävän fusidiinihapon ja statiinien samanaikainen käyttö saattaa lisätä myopatian, mukaan lukien rabdomyolyyysin, riskiä. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismia (farmakodynaaminen vai farmakokineettinen vai kumpikin) ei vielä tunneta. Tätä yhdistelmää käyttäneillä potilailla on raportoitu rabdomyolyyysiä (mukaan lukien joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia).<br/>Jos hoito systeemisesti käytettävällä fusidiinihapolla on välttämätön, Triveram-hoito pitää keskeyttää fusidiinihappohoidon koko keston ajaksi (ks. kohta 4.4).</p>   |
|                 | Gemfibrotsiili/<br>fibriinihappojohdannaiset | <p>Pelkkien fibraattien käyttöön on toisinaan liittynyt lihastapahtumia, mukaan lukien rabdomyolyyysiä (ks. taulukko 1). Tapahtumien riski voi suurentua, jos fibriinihappojohdannaisia ja atorvastatiinia käytetään samanaikaisesti. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, potilaalle on käytettävä matalimman tehokkaan atorvastatiiniannoksen sisältävää Triveram-valmistetta, jolla hoitotavoite voidaan saavuttaa ja potilasta on seurattava asianmukaisesti (ks. kohta 4.4).</p>   |

| <b>Vaikuttava aine</b> | <b>Valmisteen tunnetut yhteisvaikutukset</b>   | <b>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</b>  |
|------------------------|--|---|
|                        | Kuljettajaproteiinien estäjät  | Kuljettajaproteiinien estäjät (esim. siklosporiini) voivat suurentaa systeemistä atorvastatiinialtistusta (ks. taulukko 1). Maksan kuljettajaproteiinien estämisen vaikutuksia atorvastatiinipitoisuuksiin hepatosyyteissä ei tunneta. Jos samanaikaista antoa ei voida välttää, annoksen pienentämistä ja potilaan kliinistä seurantaan vaikutuksen havaitsemiseksi suositellaan.  |
|                        | Varfariini   | Kliinisessä tutkimuksessa, jossa potilaat saivat jatkuvaa varfariinilääkitystä, 80 mg:n atorvastatiiniannos kerran vuorokaudessa varfariinin kanssa aiheutti protrombiiniajan pienen, noin 1,7 sekunnin, lyhentymisen hoidon 4 ensimmäisen päivän aikana. Arvot palautuivat normaalitasolle 15 päivän kuluessa atorvastatiinihoidon aloittamisesta. Vaikka veren hyytymiseen liittyviä, kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia on ilmoitettu vain hyvin harvinaisissa tapauksissa, protrombiiniaika on määritettävä kumariiniantikoagulanttilääkitystä saavalle potilaalle ennen Triveram-hoidon aloittamista ja riittävän usein hoidon alkuaikana, jotta voidaan varmistua ettei protrombiiniajassa tapahdu merkitseviä muutoksia. Kun stabiili protrombiiniaika on saavutettu, voidaan protrombiiniajan määrityksissä siirtyä samanlaisiin määritysväleihin kuin kumariiniantikoagulanttilääkitystä saaville potilaille yleensä suositellaan. Jos Triveram-valmisteen sisältämän atorvastatiinin annostusta muutetaan tai hoito lopetetaan, on sama käytäntö toistettava. Atorvastatiinihoitoon ei ole liittynyt verenvuotoa tai muutoksia protrombiiniajassa sellaisilla potilailla, jotka eivät saa antikoagulanttilääkitystä. |
| Perindopriili          | Diabeteslääkkeet (insuliinit, suun kautta otettavat diabeteslääkkeet)  | Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että ACE:n estäjän ja diabeteslääkkeiden (insuliinin, suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden) samanaikainen käyttö voi lisätä verensokeria alentavaa vaikutusta, johon liittyy hypoglykemian riski. Tämä ilmiö vaikuttaa olevan todennäköisempi yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen aikana sekä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Verensokeripitoisuutta pitää seurata tarkasti ensimmäisen hoitokuukauden aikana.  |
|                        | Baklofeeni   | Verenpainetta alentavan vaikutuksen lisääntyminen. Verenpainetta on tarkkailtava ja verenpainelääkkeen annostusta muutettava tarvittaessa.  |
|                        | Non-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAID) (mukaan lukien asetyylisalisyylihappo annoksella $\geq 3$ g/päivä) | Kun ACE:n estäjä käytetään samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden (kuten asetyylisalisyylihappo tulehdusta ehkäisevillä annoksilla, COX-2:n estäjät ja ei-selektiiviset NSAID-lääkkeet) kanssa, voi niiden verenpainetta laskeva vaikutus heikentyä.  |

| <b>Vaikuttava aine</b> | <b>Valmisteen tunnetut yhteisvaikutukset</b>                      | <b>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</b>  |
|------------------------|---|---|
|                        |   | ACE:n estäjien ja NSAID-lääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä munuaisten toiminnan heikkenemisen riskiä, mikä voi ilmetä munuaisten akuuttina vajaatoimintana ja seerumin kaliumpitoisuuden nousuna erityisesti potilailla, joilla on jo aikaisemmin todettu munuaisten vajaatoiminta. Triveram-valmisteen ja NSAID-lääkkeiden yhdistelmää tulisi käyttää varoen, erityisesti iäkkäille potilaille. Potilaiden riittävästä nesteytyksestä tulisi huolehtia, ja munuaisten toiminnan seuranta tulisi harkita samanaikaisen hoidon aloituksen jälkeen ja säännöllisesti hoidon aikana.   |
|                        | Rasekadotrili   | ACE:n estäjien (esim. perindopriilin) tiedetään aiheuttavan angioedeemaa. Riski saattaa olla suurempi, jos samanaikaisesti käytetään rasekadotrilia (akuutin ripulin hoitoon käytettävä lääke).   |
|                        | mTOR:in estäjät (esim. sirolimuusi, everolimuusi, temsirolimuusi) | mTOR:in estäjiä samanaikaisesti käyttävillä potilailla saattaa olla tavanomaista suurempi angioedeeman riski (ks. kohta 4.4).   |
| Amlodipiini            | CYP3A4:n estäjät  | Amlodipiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden tai kohtalaisten CYP3A4:n estäjien (proteasiin estäjät, atsolisieniläkkeet, makrolidit, kuten erytromysiini tai klaritromysiini, verapamiili tai diltiatseemi) kanssa saattaa suurentaa huomattavasti altistusta amlodipiinille. Näiden farmakokineettisten vaihteluiden kliiniset vaikutukset saattavat olla iäkkäillä selkeämmät. Kliininen seuranta ja annoksen säätäminen saattavat siksi olla tarpeen. Klaritromysiiniä ja amlodipiinia samanaikaisesti käyttävillä potilailla on lisääntynyt hypotension riski. Potilasta suositellaan seuraamaan tarkoin, jos amlodipiinia käytetään yhdessä klaritromysiinin kanssa. |
|                        | CYP3A4:n induktorit   | Tunnettujen CYP3A4:n induktorien samanaikaisessa käytössä amlodipiinin pitoisuus plasmassa voi vaihdella. Verenpainetta pitää sen vuoksi seurata ja annoksen säätämistä harkita sekä samanaikaisen hoidon aikana että sen jälkeen, etenkin jos käytetään voimakkaita CYP3A4:n induktoreja (esim. rifampisiinia, mäkikuismaa [ <i>Hypericum perforatum</i> ]).   |

*Samanaikainen käyttö, joka on huomioitava:*

| <b>Vaikuttava aine</b> | <b>Valmisteen tunnetut yhteisvaikutukset</b> | <b>Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa</b>  |
|------------------------|--|---|
| Atorvastatiini         | Kolkisiini                                   | Vaikka atorvastatiinin ja kolkisiinin yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty, myopatiatapauksia on raportoitu, kun atorvastatiinia on annettu yhdessä kolkisiinin |

| Vaikuttava aine | Valmisteen tunnetut yhteisvaikutukset                                     | Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa   |
|-----------------|---|---|
|                 | Kolestipoli   | Kun atorvastatiinin kanssa annettiin samanaikaisesti kolestipolia, atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa olivat pienempiä (noin 25 %). Lipidivaikutukset olivat kuitenkin suuremmat, kun atorvastatiinia ja kolestipolia annettiin samanaikaisesti kuin annettaessa jompaakumpaa lääkevalmistetta yksinään.     |
|                 | Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet                                   | Suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen ja atorvastatiinin samanaikainen käyttö suurensi noretisteroni- ja etinyyliestradiolipitoisuuksia plasmassa (ks. taulukko 2)  |
| Perindopriili   | Gliptiinit (linagliptiini, saksagliptiini, sitagliptiini, vildagliptiini) | Samanaikaista ACE:n estäjähoitoa saavilla potilailla on suurentunut angioedeeman riski, koska gliptiini vähentää dipeptidyylipeptidaasi IV:n (DPP-IV) aktiivisuutta.  |
|                 | Sympatomimeetit   | Sympatomimeetit voivat heikentää ACE:n estäjien verenpainetta alentavaa vaikutusta.   |
|                 | Trisykliset masennuslääkkeet/antipsykoottiset lääkkeet/anestesia-aineet   | Tiettyjen anestesia-aineiden, trisyklisten antidepressanttien ja antipsykoottisten aineiden samanaikainen käyttö ACE:n estäjien kanssa voi alentaa verenpainetta edelleen (ks. kohta 4.4).  |
|                 | Kulta   | Nitroidisia reaktioita (oireita ovat kasvojen punoitus, pahoinvointi, oksentelu ja hypotensio) on raportoitu esiintyneen harvoin potilailla, jotka saavat hoitoa kultainjektioilla (natriumaurotiomalaatti) ja samanaikaisesti ACE:n estäjähoitoa, mukaan lukien perindopriilia.  |
| Amlodipiini     | Digoksiini, atorvastatiini tai varfariini                                 | Amlodipiini ei vaikuttanut kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa atorvastatiinin, digoksiinin eikä varfariinin farmakokinetiikkaan.   |
|                 | Takrolimuusi  | Takrolimuusin samanaikaisessa käytössä amlodipiinin kanssa on veren takrolimuusipitoisuuksien suurentumisen riski. Jotta takrolimuusin toksisuus voidaan välttää, takrolimuusihoitoa saavan potilaan amlodipiinin käyttö edellyttää veren takrolimuusipitoisuuksien seuranta ja takrolimuusiannoksen muuttamista, jos se on tarkoituksenmukaista. |
|                 | mTOR:in (Mechanistic Target of Rapamycin) estäjät                         | mTOR:in estäjät, kuten sirolimuusi, temsirolimuusi ja everolimuusi, ovat CYP3A:n substraatteja. Amlodipiini on heikko CYP3A:n estäjä. mTOR:in estäjien samanaikaisessa käytössä amlodipiini saattaa lisätä altistusta mTOR:in estäjille.  |

| Vaikuttava aine               | Valmisteen tunnetut yhteisvaikutukset                     | Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa  |
|-------------------------------|---|--|
|                               | Siklosporiini   | Siklosporiinilla ja amlodipiinilla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia terveillä vapaaehtoisilla eikä muissa potilasjoukoissa, lukuun ottamatta munuaisensiirtopotilaita, joilla havaittiin siklosporiinin pienimpien pitoisuuksien vaihtelevaa suurenemista (keskimäärin 0–40 %). Amlodipiinia käyttävien munuaisensiirtopotilaiden siklosporiinipitoisuuksien seuraamista pitää harkita. Siklosporiiniannosta pitää tarvittaessa pienentää. |
| Perindopriili/<br>amlodipiini | Verenpainetta laskevat ja verisuonia laajentavat lääkkeet | Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö voi lisätä Triveram-valmisteen verenpainetta alentavaa vaikutusta. Samanaikainen nitroglyseriinin, muiden nitraattien tai muiden verisuonia laajentavien valmisteiden käyttö voi alentaa verenpainetta edelleen.  |

Taulukko 1. Samanaikaisesti annettujen lääkkeiden vaikutus atorvastatiinin farmakokinetiikkaan

| Samanaikaisesti annettu lääke ja lääkeannos  | Atorvastatiini                    |                                   |   |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|---|
|  | Annos                             | AUC-arvon muutos <sup>&amp;</sup> | Kliininen suositus <sup>#</sup>   |
| Tipranaviiri 500 mg x 2/vrk /ritonaviiri 200 mg x 2/vrk, 8 vrk (päivät 14–21)  | 40 mg päivänä 1, 10 mg päivänä 20 | ↑ 9,4-kertainen                   | Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, atorvastatiiniannos ei saa ylittää 10 mg/vrk. Näille potilaille suositellaan kliinistä seurantaa  |
| Telapreviiri 750 mg, 8 tunnin välein, 10 vrk ajan  | 20 mg kerta-annos                 | ↑ 7,9-kertainen                   |   |
| Siklosporiini 5,2 mg/kg/vrk, vakaa annos   | 10 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan        | ↑ 8,7-kertainen                   |   |
| Lopinaviiri 400 mg x 2/vrk / ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan   | 20 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan         | ↑ 5,9-kertainen                   | Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, suositellaan pienempää atorvastatiinin ylläpitoannosta. Jos atorvastatiiniannos on suurempi kuin 20 mg, potilaille suositellaan kliinistä seurantaa |
| Klaritromysiini 500 mg x 2/vrk, 9 vrk ajan   | 80 mg x 1/vrk, 8 vrk ajan         | ↑ 4,4-kertainen                   |   |
| Sakinaaviiri 400 mg x 2/vrk / ritonaviiri (300 mg x 2/vrk päivästä 5–7 alkaen, lisätty 400 mg:aan x 2/vrk päivänä 8), päivinä 4–18, 30 minuuttia atorvastatiinin annon jälkeen | 40 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan         | ↑ 3,9-kertainen                   | Jos samanaikainen anto atorvastatiinin kanssa on välttämätöntä, suositellaan pienempää atorvastatiinin ylläpitoannosta. Jos atorvastatiiniannos on suurempi kuin 40 mg, potilaille suositellaan kliinistä seurantaa |
| Darunaviiri 300 mg x 2/vrk / ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 9 vrk ajan  | 10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan         | ↑ 3,3-kertainen                   |   |
| Itrakonatsoli 200 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan   | 40 mg kerta-annos                 | ↑ 3,3-kertainen                   |   |
| Fosamprenaviiri 700 mg x 2/vrk/ ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan  | 10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan         | ↑ 2,5-kertainen                   |   |
| Fosamprenaviiri 1400 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan   | 10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan         | ↑ 2,3-kertainen                   |   |
| Nelfinaviiri 1250 mg x 2/vrk, 14 vrk ajan  | 10 mg x 1/vrk, 28 vrk ajan        | ↑ 1,7-kertainen <sup>^</sup>      | Ei erityistä suositusta   |



| Samanaikaisesti annettu lääke ja lääkeannos  | Atorvastatiini               |                                   |  |
|--|------------------------------|-----------------------------------|--|
|  | Annos                        | AUC-arvon muutos <sup>&amp;</sup> | Kliininen suositus <sup>#</sup>  |
| Greippimehu<br>240 ml x 1/vrk*   | 40 mg kerta-annos            | ↑ 37 %                            | Atorvastatiinin ja suurien greippimehumäärien samanaikaista nauttimista ei suositella  |
| Diltiatseemi 240 mg x 1/vrk,<br>28 vrk ajan  | 40 mg kerta-annos            | ↑ 51 % <sup>^</sup>               | Diltiatseemihoidon aloittamisen tai annostusmuutosten jälkeen suositellaan potilaan asianmukaista kliinistä seurantaa  |
| Erytromysiini<br>500 mg x 4/vrk, 7 vrk ajan  | 10 mg kerta-annos            | ↑ 33 % <sup>^</sup>               | Näille potilaille suositellaan pienempää enimmäisannosta ja kliinistä seurantaa  |
| Amlodipiini 10 mg, kerta-annos   | 80 mg kerta-annos            | ↑ 18 %                            | Ei erityistä suositusta  |
| Simetidiini 300 mg x 4/vrk,<br>2 vkon ajan   | 10 mg x 1/vrk, 4 viikon ajan | ↓ alle 1 % <sup>^</sup>           | Ei erityistä suositusta  |
| Kolestipoli 10 g 2x/vrk,<br>24 viikkoa   | 40 mg 1x/vrk 8 viikkoa       | 0,74**                            | Ei erityistä suositusta  |
| Magnesium- ja alumiinihydroksidia sisältävä antasidisuspensio,<br>30 ml x 4/vrk, 2 vkon ajan | 10 mg x 1/vrk, 4 viikon ajan | ↓ 35 % <sup>^</sup>               | Ei erityistä suositusta  |
| Efavirensi 600 mg x 1/vrk,<br>14 vrk ajan  | 10 mg 3 vrk ajan             | ↓ 41 %                            | Ei erityistä suositusta  |
| Rifampisiini 600 mg x 1/vrk,<br>7 vrk ajan (samanaikaisesti)                                 | 40 mg kerta-annos            | ↑ 30 %                            | Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, atorvastatiinin samanaikaista antoa rifampisiinin kanssa ja potilaan kliinistä seurantaa suositellaan                                      |
| Rifampisiini 600 mg x 1/vrk,<br>5 vrk ajan (erikseen annettuna)                              | 40 mg kerta-annos            | ↓ 80 %                            |  |
| Gemfibrotsiili<br>600 mg x 2/vrk, 7 vrk ajan   | 40 mg kerta-annos            | ↑ 35 %                            | Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seurantaa   |
| Fenofibraatti 160 mg x 1/vrk,<br>7 vrk ajan  | 40 mg kerta-annos            | ↑ 3 %                             | Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seurantaa   |
| Bosepreviiri<br>800 mg x 3/vrk, 7 vrk ajan   | 40 mg kerta-annos            | ↑ 2,3-kertainen                   | Näille potilaille suositellaan pienempää aloitusannosta ja kliinistä seurantaa.<br>Atorvastatiinin päivittäinen annos ei saa ylittää 20 mg:aa samanaikaisen bosepreviirihoidon kanssa. |

Suureneminen on merkitty ”↑”, pieneneminen ”↓”

<sup>&</sup> X-kertainen muutos kuvaa yksinkertaista suhdetta yhdistelmäkäytön ja pelkän atorvastatiinin käytön välillä (esim. 1-kertainen = ei muutosta). %-muutos kuvaa prosentuaalista eroa pelkkään atorvastatiiniin (esim. 0 % = ei muutosta).

<sup>#</sup> Kliininen merkitys, ks. kohta 4.4 ja 4.5.

\* Sisältää yhden tai useamman komponentin, jotka estävät CYP3A4:ää ja voivat suurentaa sellaisten lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa, jotka metaboloituvat CYP3A4:n vaikutuksesta. Yhden 240 ml:n suuruisen greippimehulasillisen nauttiminen pienensi myös aktiivisen orthohydroksimetaboliitin AUC-arvoa 20,4 %. Suuret greippimehumäärät (yli 1,2 l/vrk 5 päivän ajan) suurensivat atorvastatiinin AUC-arvon 2,5-kertaiseksi ja aktiivisen atorvastatiinin ja aktiivisten metaboliittien AUC-arvoa.

<sup>^</sup> Atorvastatiiniekvivalentin kokonaisaktiivisuus

Taulukko 2. Atorvastatiinin vaikutus samanaikaisesti annettujen lääkkeiden farmakokinetiikkaan

| Atorvastatiini lääkeannos  | Samanaikaisesti annettu lääke              |                                   |  |
|----------------------------|--|-----------------------------------|--|
|                            | Lääke/annos (mg)                           | AUC-arvon muutos <sup>&amp;</sup> | Kliininen suositus   |
| 80 mg x 1/vrk, 10 vrk ajan | Digoksiini 0,25 mg x 1/vrk,<br>20 vrk ajan | ↑ 15 %                            | Digoksiinia saavia potilaita on seurattava asianmukaisesti |

| Atorvastatiini<br>lääkeannos | Samanaikaisesti annettu lääke  |                                   |                         |
|------------------------------|--|-----------------------------------|-------------------------|
|                              | Lääke/annos (mg)   | AUC-arvon muutos <sup>&amp;</sup> | Kliininen suositus      |
| 40 mg x 1/vrk, 22 vrk ajan   | Suun kautta otettava<br>ehkäisyvalmiste x 1/vrk, 2 kk<br>ajan<br>- noretisteroni 1 mg<br>- etinyyliestradioli<br>35 mikrog | ↑ 28 %<br>↑ 19 %                  | Ei erityistä suositusta |
| 80 mg x 1/vrk, 15 vrk ajan   | *Fenatsoni 600 mg kerta-annos  | ↑ 3 %                             | Ei erityistä suositusta |
| 10 mg kerta-annos            | Tipranaviiri 500 mg x 2/vrk /<br>ritonaviiri 200 mg x 2/vrk, 7 vrk<br>ajan   | Ei muutosta                       | Ei erityistä suositusta |
| 10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan    | Fosamprenaviiri 1400 mg x<br>2/vrk, 14 vrk ajan  | ↓ 27 %                            | Ei erityistä suositusta |
| 10 mg x 1/vrk, 4 vrk ajan    | Fosamprenaviiri 700 mg x 2/vrk /<br>ritonaviiri 100 mg x 2/vrk, 14 vrk<br>ajan   | Ei muutosta                       | Ei erityistä suositusta |

Suureneminen on merkitty ”↑”, pieneneminen ”↓”

& %-muutos kuvaa prosentuaalista eroa verrattuna pelkkään atorvastatiiniin (esim. 0 % = ei muutosta)

\* Toistuvasti otetut atorvastatiini- ja fenatsoniannokset vaikuttivat tuskin ollenkaan tai niillä ei ollut mitattavissa olevaa vaikutusta fenatsonipuhdistumaan.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Triveram on vasta-aiheista raskauden ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

##### ***Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi:***

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Triveram-hoidon aikana (ks. kohta 4.3).

##### ***Raskaus:***

###### Atorvastatiini

Valmisteen turvallisuutta raskaana oleville naisille ei ole osoitettu. Kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia atorvastatiinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tehty. Harvinaisia ilmoituksia synnynnäisistä epämuodostumista on vastaanotettu, kun sikiö oli altistunut HMG-CoA-reduktaasin estäjille kohdussa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Äidin atorvastatiinihoito saattaa pienentää sikiön mevalonaattitasoja. Mevalonaatti on kolesterolin biosynteesin esiaste. Ateroskleroosin kehittyminen on pitkäaikainen prosessi. Lipidihoidon keskeyttämisen raskauden ajaksi ei pitäisi normaalisti vaikuttaa juuri lainkaan primaariseen hyperkolesterolemiaan liittyvään pitkän aikavälin riskiin.

Näistä syistä atorvastatiinia ei pidä käyttää raskaana oleville tai raskaaksi tuloa yrittäville naisille tai jos nainen epäilee olevansa raskaana. Atorvastatiinihoito on keskeytettävä raskauden ajaksi tai kunnes on varmistettu, ettei nainen ole raskaana (ks. kohta 4.3).

###### Perindopriili

ACE:n estäjien käyttöä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ei suositella. ACE:n estäjien käyttö toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.3).

Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että altistuminen ACE:n estäjille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana lisää sikiön epämuodostumisen riskiä. Tulokset eivät kuitenkaan ole vakuuttavia, mutta pientä riskin suurenemista ei voida sulkea pois. Jos ACE:n estäjiä käyttävä nainen aikoo tulla raskaaksi, hänelle tulee vaihtaa muu, raskauden aikanakin turvallinen verenpainelääkitys, ellei ACE:n estäjien käyttöä pidetä välttämättömänä. Kun raskaus todetaan, ACE:n estäjien käyttö tulee lopettaa heti, ja tarvittaessa on aloitettava muu lääkitys.

Tiedetään, että altistus ACE:n estäjille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana on haitallista sikiön kehitykselle (munuaisten toiminta heikkenee, lasiveden määrä pienenee, kallon luutumisen hidastuu) ja vastasyntyneen kehitykselle (munuaisten toiminta voi pettää ja voi ilmetä hypotensiota ja hyperkalemiaa). (Ks. kohta 5.3). Jos sikiö on raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana altistunut ACE:n estäjille,

suositellaan sikiölle tehtäväksi munuaisten toiminnan ja kallon ultraäänitutkimus. Imeväisikäisiä, joiden äiti on käyttänyt ACE:n estäjiä, tulisi seurata huolellisesti hypotension varalta (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

#### Amlodipiini

Amlodipiinin turvallisuutta ihmisen raskauden aikana ei ole tutkittu. Eläinkokeissa havaittiin suurten annosten yhteydessä reproduktiotoksisuutta (ks. kohta 5.3).

#### **Imetys:**

##### Atorvastatiini

Ei tiedetä, erittyvätkö atorvastatiini tai sen metaboliitit rintamaitoon. Rotilla atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa ovat samaa luokkaa kuin niiden pitoisuudet maidossa (ks. kohta 5.3). Vakavien haittavaikutusten riskin vuoksi atorvastatiinia käyttävät naiset eivät saa imettää (ks. kohta 4.3). Atorvastatiinin käyttö on vasta-aiheista imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

##### Perindopriili

Koska ei ole olemassa tietoa perindopriilin käytöstä imetyksen aikana, perindopriilin käyttöä ei suositella ja imetyksen aikana käytettäväksi on valittava hoito, jonka turvallisuus tunnetaan paremmin. Tämä koskee erityisesti vastasyntyneiden tai keskosena syntyneiden rintaruokintaa

#### Amlodipiini

Amlodipiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Lapsen saamaksi osuudeksi äidin annoksesta on arvioitu 3–7 %:n kvarttiiliväli, enintään 15 %. Amlodipiinin vaikutusta imeväisiin ei tunneta.

#### **Hedelmällisyys:**

##### Atorvastatiini

Eläinkokeissa atorvastatiinilla ei todettu vaikutuksia urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

##### Perindopriili

Vaikutusta lisääntymiseen tai hedelmällisyyteen ei ollut.

#### Amlodipiini

Ohimeneviä biokemiallisia muutoksia siittiöiden päässä on raportoitu muutamalla kalsiumkanavan salpaajaa käyttäneellä potilaalla. Kliiniset tiedot amlodipiinin mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ovat riittämättömät. Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Triveram-valmisteen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu.

- Atorvastatiinilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.
- Perindopriili ei heikennä ajokykyä tai kykyä käyttää koneita. Joillakin potilailla voi kuitenkin esiintyä yksittäisiä matalaan verenpaineeseen liittyviä oireita, erityisesti hoidon alussa tai jos samanaikaisesti käytetään toista verenpainetta alentavaa lääkettä.
- Amlodipiinilla voi olla vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos potilaalla esiintyy heitehuimausta, päänsärkyä, uupumusta tai pahoinvointia, reaktiokyky saattaa olla heikentynyt.

Tämän seurauksena Triveram-valmistetta käyttävien potilaiden ajokyky tai kyky käyttää koneita voi olla heikentynyt. Varovaisuutta suositellaan etenkin hoidon alussa.

## **4.8 Haittavaikutukset**

#### Haittavaikutusprofiilin tiivistelmä:

Erillisten atorvastatiini-, perindopriili- ja amlodipiinivalmisteiden käytössä yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat nasofaryngiitti, yliherkkyys, hyperglykemia, päänsärky, nielun ja kurkunpään kipu, nenäverenvuoto, ummetus, ilmavaivat, dyspepsia, pahoinvointi, ripuli, suolentoiminnan muutos, lihassärky,

nivelsärky, raajakipu, lihasspasmit, nivelten turpoaminen, nilkkojen turpoaminen, selkäkipu, poikkeavuudet maksan toimintakokeissa, suurentunut veren kreatiinikinaasipitoisuus, uneliaisuus, heitehuimaus, sydämentykytys, kasvojen ja kaulan punoitus, vatsakipu, turvotus, uupumus, parestesiat, näkökyvyn heikentyminen, kahtena näkeminen, tinnitus, kiertoahuimaus (vertigo), hypotensio, yskä, hengenahdistus, oksentelu, makuaisin häiriöt, ihottuma, kutina, astenia.

#### Haittavaikutustaulukko:

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu atorvastatiinia, perindopriilia, amlodipiinia tai näitä erillisinä valmisteina käyttäneillä potilailla hoidon aikana. Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmän perusteella ja esitetty niiden esiintyvyyden mukaan seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| MedDRA-elinjärjestelmä        | Haittavaikutus  | Esiintyvyys       |                    |                   |
|-------------------------------|---|-------------------|--------------------|-------------------|
|                               |   | Atorvastatiini    | Perindopriili      | Amlodipiini       |
| Infektiot                     | Nasofaryngiitti   | Yleinen           | -                  | -                 |
|                               | Nuha  | -                 | Hyvin harvinainen  | Melko harvinainen |
| Veri ja imukudos              | Trombosytopenia   | Harvinainen       | Hyvin harvinainen  | Hyvin harvinainen |
|                               | Leukopenia/neutropenia  | -                 | Hyvin harvinainen  | Hyvin harvinainen |
|                               | Eosinofilia   | -                 | Melko harvinainen* | -                 |
|                               | Agranulosytoosi tai pansytopenia  | -                 | Hyvin harvinainen  | -                 |
|                               | Hemolyyttinen anemia potilailla, joilla on synnynnäinen G-6PDH:n puutos                                     | -                 | Hyvin harvinainen  | -                 |
| Immuunijärjestelmä            | Yliherkkyys   | Yleinen           | -                  | Hyvin harvinainen |
|                               | Anafylaksia   | Hyvin harvinainen | -                  | -                 |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Hyperglykemia   | Yleinen           | -                  | Hyvin harvinainen |
|                               | Hypoglykemia  | Melko harvinainen | Melko harvinainen* | -                 |
|                               | Hyponatremia  | -                 | Melko harvinainen* | -                 |
|                               | Hyperkalemia, joka korjaantuu hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4)                                   | -                 | Melko harvinainen* | -                 |
|                               | Ruokahaluttomuus  | Melko harvinainen | -                  | -                 |
| Psyykkiset häiriöt            | Unettomuus  | Melko harvinainen | -                  | Melko harvinainen |
|                               | Mielialan muutokset (ahdistuneisuus mukaan lukien)  | -                 | Melko harvinainen  | Melko harvinainen |
|                               | Unihäiriöt  | -                 | Melko harvinainen  | -                 |
|                               | Masennus  | -                 | -                  | Melko harvinainen |
|                               | Painajaiset   | Melko harvinainen | -                  | -                 |
|                               | Sekavuustila  | -                 | Hyvin harvinainen  | Harvinainen       |
| Hermosto                      | Uneliaisuus   | -                 | Melko harvinainen* | Yleinen           |
|                               | Heitehuimaus  | Melko harvinainen | Yleinen            | Yleinen           |
|                               | Päänsärky   | Yleinen           | Yleinen            | Yleinen           |
|                               | Vapina  | -                 | -                  | Melko harvinainen |
|                               | Makuaisin häiriöt   | Melko harvinainen | Yleinen            | Melko harvinainen |
|                               | Synkopee  | -                 | Melko harvinainen* | Melko harvinainen |
|                               | Hypestesia  | Melko harvinainen | -                  | Melko harvinainen |
|                               | Paresesiat  | Melko harvinainen | Yleinen            | Melko harvinainen |
|                               | Hypertonia  | -                 | -                  | Hyvin harvinainen |
|                               | Raajojen neuropatia   | Harvinainen       | -                  | Hyvin harvinainen |
|                               | Suuren riskin potilailla liian matalasta verenpaineesta mahdollisesti aiheutuva aivohalvaus (ks. kohta 4.4) | -                 | Hyvin harvinainen  | -                 |
|                               | Muistamattomuus   | Melko harvinainen | -                  | -                 |
|                               | Eksstrapyramidaalihäiriö (ekstrapyramidaalioireyhtymä)  | -                 | -                  | Tuntematon        |
| Silmät                        | Näkökyvyn heikkeneminen   | Harvinainen       | Yleinen            | Yleinen           |
|                               | Kahtena näkeminen   | -                 | -                  | Yleinen           |

| MedDRA-elinjärjestelmä                   | Haittavaikutus  | Esiintyvyys       |                    |                   |
|--|---|-------------------|--------------------|-------------------|
|  |   | Atorvastatiini    | Perindopriili      | Amlodipiini       |
|  | Näön sumeneminen  | Melko harvinainen | -                  | -                 |
| Kuulo ja tasapainoelin                   | Tinnitus  | Melko harvinainen | Yleinen            | Melko harvinainen |
|  | Kiertohuimaus (vertigo)   | -                 | Yleinen            | -                 |
|  | Kuulon menetys  | Hyvin harvinainen | -                  | -                 |
| Sydän                                    | Suuren riskin potilailla liian matalasta verenpaineesta aiheutuva sydäninfarkti (ks. kohta 4.4) | -                 | Hyvin harvinainen  | Hyvin harvinainen |
|  | Angina pectoris (ks. kohta 4.4)   | -                 | Hyvin harvinainen  | -                 |
|  | Sydämen rytmihäiriöt (mukaan lukien bradykardia, kammiotakykardia ja eteisvärinä)               | -                 | Hyvin harvinainen  | Melko harvinainen |
|  | Takykardia  | -                 | Melko harvinainen* | -                 |
|  | Sydämentykytys  | -                 | Melko harvinainen* | Yleinen           |
| Verisuonisto                             | Hypotensio (ja hypotensioon liittyvät vaikutukset)  | -                 | Yleinen            | Melko harvinainen |
|  | Vaskuliitti   | -                 | Melko harvinainen* | Hyvin harvinainen |
|  | Kasvojen ja kaulan punoitus   | -                 | -                  | Yleinen           |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Nielun ja kurkunpään kipu   | Yleinen           | -                  | -                 |
|  | Nenäverenvuoto  | Yleinen           | -                  | -                 |
|  | Yskä  | -                 | Yleinen            | Melko harvinainen |
|  | Hengenahdistus  | -                 | Yleinen            | Yleinen           |
|  | Bronkospasmi  | -                 | Melko harvinainen  | -                 |
|  | Eosinofiilinen keuhkokuume  | -                 | Hyvin harvinainen  | -                 |
| Ruoansulatus-elimistö                    | Pahoinvointi  | Yleinen           | Yleinen            | Yleinen           |
|  | Oksentelu   | Melko harvinainen | Yleinen            | Melko harvinainen |
|  | Ylä- ja alavatsakipu  | Melko harvinainen | Yleinen            | Yleinen           |
|  | Dyspepsia   | Yleinen           | Yleinen            | Yleinen           |
|  | Ripuli  | Yleinen           | Yleinen            | Yleinen           |
|  | Ummetus   | Yleinen           | Yleinen            | Yleinen           |
|  | Suun kuivuminen   | -                 | Melko harvinainen  | Melko harvinainen |
|  | Haimatulehdus   | Melko harvinainen | Hyvin harvinainen  | Hyvin harvinainen |
|  | Gastriitti  | -                 | -                  | Hyvin harvinainen |
|  | Ienhyperplasia  | -                 | -                  | Hyvin harvinainen |
|  | Suolentoiminnan muutos  | -                 | -                  | Yleinen           |
|  | Röyhtäily   | Melko harvinainen | -                  | -                 |
|  | Ilmavaivat  | Yleinen           | -                  | -                 |
| Maksa ja sappi                           | Joko sytolyttinen tai kolestaattinen hepatiitti (ks. kohta 4.4)                                 | Melko harvinainen | Hyvin harvinainen  | Hyvin harvinainen |
|  | Ikterus   | -                 | -                  | Hyvin harvinainen |
|  | Kolestaasi  | Harvinainen       | -                  | -                 |
|  | Maksan vajaatoiminta  | Hyvin harvinainen | -                  | -                 |
| Iho ja ihonalainen kudosis               | Ihottuma  | Melko harvinainen | Yleinen            | Melko harvinainen |
|  | Kutina  | Melko harvinainen | Yleinen            | Melko harvinainen |
|  | Nokkosihottuma  | Melko harvinainen | Melko harvinainen  | Melko harvinainen |
|  | Purppura  | -                 | -                  | Melko harvinainen |
|  | Ihon värimuutos   | -                 | -                  | Melko harvinainen |
|  | Liikahikoilu  | -                 | Melko harvinainen  | Melko harvinainen |
|  | Eksanteema  | -                 | -                  | Melko harvinainen |
|  | Alopesia  | Melko harvinainen | -                  | Melko harvinainen |
|  | Angioedeema (ks. kohta 4.4)   | Harvinainen       | Melko harvinainen  | Hyvin harvinainen |
|  | Eksfoliativinen dermatiitti   | -                 | -                  | Hyvin harvinainen |
|  | Pemfigoidi  | -                 | Melko harvinainen* | -                 |
|  | Psoriaasin paheneminen  | -                 | Harvinainen*       | -                 |
|  | Stevens-Johnsonin oireyhtymä  | Harvinainen       | -                  | Hyvin harvinainen |
|  | Valoyliherkkyysoireyhtymä   | -                 | Melko harvinainen* | Hyvin harvinainen |
|  | Erythema multiforme   | Harvinainen       | -                  | Tuntematon        |
|  | Erythema multiforme   | Harvinainen       | Hyvin harvinainen  | Hyvin harvinainen |
| Luusto, lihakset                         | Nivelten turpoaminen  | Yleinen           | -                  | -                 |

| MedDRA-elinjärjestelmä ja sidekudos           | Haittavaikutus   | Esiintyvyys       |                    |                     |
|---|--|-------------------|--------------------|---------------------|
|   |  | Atorvastatiini    | Perindopriili      | Amlodipiini         |
|   | Nilkkojen turpoaminen  | -                 | -                  | Yleinen             |
|   | Raajakipu  | Yleinen           | -                  | -                   |
|   | Nivelsärky   | Yleinen           | Melko harvinainen* | Melko harvinainen   |
|   | Lihasspasmit   | Yleinen           | Yleinen            | Yleinen             |
|   | Lihassärky   | Yleinen           | Melko harvinainen* | Melko harvinainen   |
|   |  |                   |                    |                     |
|   | Selkäkipu  | Yleinen           | -                  | Melko harvinainen   |
|   | Niskakipu  | Melko harvinainen | -                  | -                   |
|   | Lihasten väsymys   | Melko harvinainen | -                  | -                   |
|   | Myopatia   | Harvinainen       | -                  | -                   |
|   | Myosiitti  | Harvinainen       | -                  | -                   |
|   | Rabdomyolyyysi   | Harvinainen       | -                  | -                   |
|   | Tendinopatia, johon liittyy toisinaan komplisoiva repeämä      | Harvinainen       | -                  | -                   |
|   | Immuunivälitteinen nekrotisoiva myopatia (ks. kohta 4.4)       | Tuntematon        | -                  | -                   |
| Munuaiset ja virtsatiet                       | Virtsaaishäiriöt   | -                 | -                  | Melko harvinainen   |
|   | Nykturia   | -                 | -                  | Melko harvinainen   |
|   | Pollakisuria   | -                 | -                  | Melko harvinainen   |
|   | Munuaisten vajaatoiminta                                       | -                 | Melko harvinainen  | -                   |
|   | Akuutti munuaisten vajaatoiminta                               | -                 | Hyvin harvinainen  | -                   |
| Sukupuolielimet ja rinnat                     | Erektiohäiriöt   | -                 | Melko harvinainen  | Melko harvinainen   |
|   | Gynekomastia   | Hyvin harvinainen | -                  | Melko harvinainen   |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Astenia  | Melko harvinainen | Yleinen            | Yleinen             |
|   | Uupumus  | Melko harvinainen | -                  | Yleinen             |
|   | Turvotus   | -                 | -                  | Hyvin yleinen       |
|   | Rintakehän kipu  | Melko harvinainen | Melko harvinainen* | Melko harvinainen   |
|   | Kipu   | -                 | -                  | Melko harvinainen   |
|   | Sairaudentunne   | Melko harvinainen | Melko harvinainen* | Melko harvinainen   |
|   | Raajojen turvotus  | Melko harvinainen | Melko harvinainen* | -                   |
|   | Kuume  | Melko harvinainen | Melko harvinainen* | -                   |
| Tutkimukset                                   | Suurentunut veren ureapitoisuus                                | -                 | Melko harvinainen* | -                   |
|   | Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus                         | -                 | Melko harvinainen* | -                   |
|   | Suurentunut maksaentsyymipitoisuus                             | -                 | Harvinainen        | Hyvin harvinainen** |
|   | Suurentunut veren bilirubiinipitoisuus                         | -                 | Harvinainen        | -                   |
|   | Painon nousu   | Melko harvinainen | -                  | Melko harvinainen   |
|   | Veren valkosoluja virtsassa                                    | Melko harvinainen | -                  | -                   |
|   | Painon lasku   | -                 | -                  | Melko harvinainen   |
|   | Poikkeavuudet maksan toimintakokeissa                          | Yleinen           | -                  | -                   |
|   | Suurentunut veren kreatiiniinipitoisuus                        | Yleinen           | -                  | -                   |
|   | Pienentynyt hemoglobiinipitoisuus ja pienentynyt hematokriitti | -                 | Hyvin harvinainen  | -                   |
|   | Vammat ja myrkytykset  | Kaatumiset        | -                  | Melko harvinainen*  |

\*Spontaanisti raportoitujen haittatapahtumien esiintymistiheydet on laskettu kliinisten tutkimusten perusteella

\*\*Sopii useimmiten kolestaasiin

Muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien tavoin atorvastatiinin on ilmoitettu suurentavan seerumin transaminaasiarvoja. Muutokset olivat tavallisesti vähäisiä ja ohimeneviä eivätkä vaatineet hoidon keskeyttämistä. Kliinisesti huomattavaa seerumin transaminaasiarvojen suurenemista (arvo yli 3 kertaa normaaliarvojen ylärajoja suuremmat) ilmeni 0,8 %:lla atorvastatiinipotilaista. Arvojen suureneminen oli kaikilla potilailla annoksesta riippuvaista ja korjaantuvaa.

Kliinisissä tutkimuksissa seerumin kreatiinikinaasiarvot (S-CK) yli kolminkertaistuivat normaalin vaihteluvälin ylärajasta 2,5 %:lla atorvastatiinilla hoidetuista potilaista. Muutos oli samaa luokkaa kuin muilla kliinisissä tutkimuksissa käytetyillä HMG-CoA-reduktaasin estäjillä. Atorvastatiinilla hoidetuista potilaista 0,4 %:lla seerumin kreatiinikinaasiarvot yli 10-kertaistuivat normaaliarvojen ylärajasta (ks. kohta 4.4).

Joidenkin statiinien on ilmoitettu aiheuttaneen seuraavia haittavaikutuksia:

- seksuaaliset toimintahäiriöt
- masennus
- harvoissa tapauksissa interstitiaalinen keuhkosairaus varsinkin pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.4)
- diabetes mellitus: esiintyvyys riippuu riskitekijöistä (paastoverensokeri  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, kohonnut triglyseridipitoisuus, kohonnut verenpaine).

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Triveram-yliannoksesta ihmiselle ei ole tietoa.

### **Atorvastatiini:**

#### Oireet ja hoito

Atorvastatiinin yliannostukseen ei ole erityistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilasta on hoidettava oireenmukaisesti ja aloitettava tarvittaessa peruselintoimintoja tukeva hoito. Potilaalle on tehtävä maksan toimintakokeet ja seurattava hänen seerumin kreatiinikinaasiarvojaan. Atorvastatiini sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin eikä hemodialyysin siksi odoteta merkitsevästi suurentavan atorvastatiinin puhdistumaa.

### **Perindopriili:**

#### Oireet:

ACE:n estäjien yliannostukseen liittyviä oireita voivat olla matala verenpaine, verenkiertosokki, elektrolyyttitasapainon häiriöt, munuaisten vajaatoiminta, hyperventilaatio, sydämen tiheälyöntisyys, sydämentykytykset, sydämen harvalyöntisyys, huimaus, levottomuus ja yskä.

#### Hoito:

Yliannostuksen hoidoksi suositellaan natriumkloridi 9 mg/ml (0,9 %) -liuoksen antoa laskimoon. Mikäli potilaan verenpaine laskee, tulee hänet asettaa sokkiasentoon. Angiotensiini II -infuusiota ja/tai katekoliamiinien antoa laskimoon voidaan myös harkita, jos niitä on saatavilla. Perindopriili voidaan poistaa verenkierrosta hemodialyysillä (ks. kohta 4.4). Sydämentahdistusta voidaan käyttää hoitoon reagoimattoman sydämen harvalyöntisyyden hoitoon. Elintoimintoja ja seerumin elektrolyytti- ja kreatiinipitoisuuksia tulee seurata jatkuvasti.

### **Amlodipiini:**

Tahallisesta yliannostuksesta ihmiselle ei ole tietoa.

### Oireet:

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

### Hoito:

Amlodipiinin yliannostuksesta aiheutuva kliinisesti merkityksellinen hypotensio vaatii aktiivisia verenkiertoelimistöä tukevia toimenpiteitä, kuten sydämen ja hengityselimistön toiminnan tiheä seuranta, raajojen nostaminen koholle ja verenkierron nestetilavuuden ja virtsanerityksen seuranta. Vasokonstriktori voi auttaa palauttamaan verisuoniston tonuksen ja verenpaineen, edellyttäen että sen käytölle ei ole estettä. Laskimosisäinen kalsiumglukonaatti saattaa olla hyödyllinen kalsiumkanavasalpausten vaikutusten kumoamisessa. Mahahuuhtelu saattaa joissakin tapauksissa olla hyödyllinen. Terveille vapaaehtoisille koehenkilöille kaksi tuntia 10 mg:n amlodipiiniannoksen annon jälkeen annetun lääkehiilen osoitettiin hidastavan amlodipiinin imeytymistä. Koska amlodipiini sitoutuu voimakkaasti proteiineihin, dialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

**Farmakoterapeuttinen ryhmä:** lipidejä muuntavat lääkeaineet, HMG-CoA-reduktaasin estäjien muut yhdistelmävalmisteet, **ATC-koodi:** C10BX11

#### Vaikutusmekanismi:

##### ***Atorvastatiini***

Atorvastatiini on selektiivinen, kilpaileva HMG-CoA-reduktaasin estäjä. HMG-CoA-reduktaasi on entsyymi, joka vastaa 3-hydroksi-3-metyyliglutaryylikoentsyymi A:n konversiosta mevalonaatiksi (sterolien, mm. kolesterolin, esiaste) ja säätelee konversion nopeutta. Triglyseridit ja kolesteroli liittyvät maksassa VLDL:ään (very low density lipoprotein) ja vapautuvat edelleen plasmaan perifeerisiin kudoksiin vietäviksi. Low density -lipoproteiini (LDL) muodostuu VLDL:stä ja hajoaa pääasiassa reseptoreissa, joilla on suuri affiniteetti LDL:ään (LDL-reseptori).

##### ***Perindopriili***

Perindopriili estää angiotensiiniä konvertoivaa entsyymiä (ACE), joka muuttaa angiotensiini I:tä angiotensiini II:ksi. Konvertaasientsyymi eli kinaasi on eksopeptidaasi, joka mahdollistaa angiotensiini I:n muuntumisen verisuonia supistavaksi angiotensiini II:ksi sekä verisuonia laajentavan bradykiniinin hajoamisen inaktiiviseksi heptapeptidiksi. ACE:n eston vaikutuksesta plasman angiotensiini II -pitoisuus laskee, mistä seuraa plasman lisääntynyt reniiniaktiivisuus (negatiivinen vaikutus reniinin vapautumiseen estyy) ja aldosteronin erityksen väheneminen. Koska ACE inaktivoi bradykiniiniä, ACE:n esto johtaa myös verenkierrossa olevan ja paikallisen kallikreini-kininiinjärjestelmän aktiivisuuden lisääntymiseen (ja siten myös prostaglandiinijärjestelmän aktivoitumiseen). On mahdollista, että ACE:n estäjien verenpainetta alentava vaikutus perustuu osaksi tähän mekanismiin ja siitä johtuu myös osittain ACE:n estäjien tietyt haittavaikutukset (esim. yskä).

Perindopriilin vaikutukset perustuvat sen aktiiviseen metaboliittiin, perindopriilaattiin. Muilla metaboliiteilla ei ole ACE:n estovaikutusta *in vitro*.

##### ***Amlodipiini***

Amlodipiini on dihydropyridiiniyhdyksen kalsiumionin sisäänvirtauksen estäjä (hidas kanavan estäjä tai kalsiumionin antagonist) ja se estää kalsiumionin sisäänvirtausta sydänlihakseen ja verisuonten sileään lihakseen.



## Farmakodynaamiset vaikutukset:

### ***Atorvastatiini***

Atorvastatiini pienentää plasman kolesteroli- ja seerumin lipoproteiinipitoisuuksia estämällä HMG-CoA-reduktaasia ja siten kolesterolin biosynteesiä maksassa. Atorvastatiini lisää maksan LDL-reseptoreiden määrää solujen pinnalla, mikä lisää LDL:n soluunottoa ja hajoamista.

Atorvastatiini vähentää LDL:n tuotantoa ja LDL-partikkeleiden lukumäärää. Atorvastatiini lisää LDL-reseptoriaktiivisuutta voimakkaasti ja pitkäkestoisesti, mikä parantaa kiertävien LDL-partikkeleiden laatua. Atorvastatiini pienentää LDL-kolesterolipitoisuutta tehokkaasti homotsygoottisessa familiaalisessa hyperkolesterolemiassa eli sellaisessa potilasryhmässä, jossa ei tavallisesti saada vastetta lipidipitoisuutta alentavalla lääkityksellä.

### ***Perindopriili***

#### *Hypertensio:*

Perindopriili on tehokas kaikenasteisen hypertension hoitoon: lievän, kohtalaisen ja vaikean hypertension hoitoon. Sekä systolinen että diastolinen verenpaineen aleneminen on havaittavissa sekä makuuasennossa että seisoma-asennossa.

Perindopriili vähentää ääreisverenkierron vastusta ja alentaa näin verenpainetta. Perifeerinen veren virtaus lisääntyy vaikuttamatta sydämen syketaajuuteen.

Munuaisten verenkierto tavallisesti lisääntyy, kun taas glomerulusfiltraatio (GFR) pysyy yleensä muuttumattomana.

#### *Sydämen vajaatoiminta:*

Perindopriili vähentää sydämen kuormitusta vähentämällä esikuormitusta ja jälkikuormitusta.

### ***Amlodipiini***

Amlodipiini alentaa verenpainetta relaxoimalla suoraan verisuonten sileää lihaksistoa. Mekanismia, jolla amlodipiini helpottaa angina pectoris -oireita, ei ole täysin selvitetty, mutta amlodipiini vähentää iskeemistä kokonaiskuormitusta seuraavalla kahdella tavalla:

- 1) Amlodipiini laajentaa perifeerisiä arterioleja vähentäen ääreisverenkierron kokonaisvastusta (jälkikuormitusta), jota vastaan sydän työskentelee. Koska sydämen syketiheys pysyy muuttumattomana, sydämen kuormituksen väheneminen pienentää sydänlihaksen energiakulutusta ja hapentarvetta.
- 2) Amlodipiinin vaikutusmekanismiin kuuluu todennäköisesti myös sepelvaltimoiden päähaarojen ja pienempien haarojen laajentuminen sekä normaalilla että iskeemisellä alueella. Tämä valtimoiden laajentuminen parantaa sydänlihaksen hapensaantia, jos potilaalla on sepelvaltimon spasmi (Prinzmetal tai variantti angina).

## Kliininen teho ja turvallisuus:

Triveram-valmistetta ei ole tutkittu sairastuvuuden ja kuolleisuuden suhteen.

### ***Atorvastatiini***

Annosvastetutkimuksessa atorvastatiinin on todettu pienentävän kokonaiskolesterolipitoisuutta (30–46 %), LDL-kolesterolipitoisuutta (41–61 %), apolipoproteiini B -pitoisuutta (34–50 %) ja triglyseridipitoisuutta (14–33 %) sekä suurentavan HDL-kolesteroli- ja apolipoproteiini A-I -pitoisuuksia vaihtelevassa määrin. Nämä tulokset ovat yhteneväiset tulosten kanssa, jotka on saatu heterotsygoottisessa familiaalisessa hyperkolesterolemiassa, non-familiaalisessa hyperkolesterolemiassa ja kombinoituneessa hyperlipidemiassa (myös aikuistyyppin diabetesta sairastavilla).

Kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja apolipoproteiini B -pitoisuuksien pienenemisen on todettu pienentävän sydän- ja verisuonitautitapahtumien ja -kuolleisuuden riskiä.

### *Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia*

Avoimeen 8 viikon pituiseen, erityislupakäyttöön toteutettuun monikeskustutkimukseen, johon liittyi vapaaehtoinen vaihtelevan pituinen jatkovaihe, osallistui 335 potilasta, joista 89:llä todettiin homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia. Näillä 89 potilaalla LDL-kolesterolipitoisuus pieneni keskimäärin 20 %. Atorvastatiinia annettiin 80 mg/vrk annoksiin asti.

### *Sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisy*

ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) on kansainvälinen satunnaistettu tutkimus, jossa on 2x2-faktorikoeasetelma. ASCOT-tutkimuksen tavoitteena oli verrata hoidon vaikutusta kuolemaan johtamattomiin ja kuolemaan johtaneisiin sepelvaltimotapahtumiin, kun 19 257 potilaan ryhmässä (verenpainetta alentavaa vaikutusta selvittävä ryhmä – ASCOT-BPLA [Blood Pressure Lowering Arm]) verrattiin kahta verenpainelääkehoitoa ja 10 305 potilaan ryhmässä (lipidipitoisuuksia alentavaa vaikutusta selvittävä ryhmä – ASCOT-LLA [Lipid Lowering Arm]) hoitoon lisätyn 10 mg:n atorvastatiiniannoksen vaikutusta verrattiin lumelääkkeeseen.

Atorvastatiinin näitä vaikutuksia kuolemaan johtaneisiin ja johtamattomiin sepelvaltimotapahtumiin arvioitiin iältään 40–79-vuotiailla verenpainetautipotilailla, jolla ei ollut ollut sydäninfarktia ja jotka eivät olleet saaneet hoitoa angina pectorikseen ja joiden kokonaiskolesterolipitoisuus oli  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Kaikilla potilailla oli vähintään 3 etukäteen määriteltyä kardiovaskulaarista riskitekijää: sukupuoli mies, ikä  $\geq 55$  vuotta, tupakointi, diabetes, ensimmäisen asteen sukulainen sairastanut sepelvaltimotautia, kokonaiskolesterolin ja HDL-kolesterolin suhde  $> 6$ , ääreisverisuonitauti, vasemman kammion hypertrofia, aiemmin esiintynyt aivoverisuonitapahtuma, spesifinen EKG-poikkeavuus, proteiuria/albuminuria. Potilaat käyttivät verenpainelääkkeenä joko amlodipiinia tai atenololia. Tavoiteverenpaineen (diabetesta sairastamattomilla potilailla  $< 140/90$  mmHg ja diabetespotilailla  $< 130/80$  mmHg) saavuttamiseksi amlodipiiniryhmän hoitoon voitiin lisätä perindopriili ja atenololiryhmän hoitoon bendroflumetiatsidi. Potilaat käyttivät verenpainelääkettä (joko amlodipiini- tai atenololipohjaista hoitoa) ja joko 10 mg atorvastatiinia vuorokaudessa ( $n = 5\ 168$ ) tai lumelääkettä ( $n = 5\ 137$ ).

Atorvastatiinin ja amlodipiinin yhdistelmä vähensi merkittävästi 53 %:lla (luottamusväli 95 % [0,31; 0,69],  $p < 0,0001$ ) ensisijaisena päätetapahtumana olleita kuolemaan johtavia sepelvaltimotapahtumia ja kuolemaan johtamattomia sydäninfarkteja verrattuna lumelääkkeen ja amlodipiinin yhdistelmää saaneeseen ryhmään ja 39 % (luottamusväli 95 % [0,08; 0,59],  $p < 0,016$ ) verrattuna atorvastatiinin ja atenololin yhdistelmää saaneeseen ryhmään.

*Post-hoc*-analyysissä määritellyssä ASCOT-LLA-ryhmän potilaiden osajoukossa, jotka saivat samanaikaisesti atorvastatiinia, perindopriilia ja amlodipiinia ( $n = 1\ 814$ ), kuolemaan johtaneet sepelvaltimotapahtumat ja kuolemaan johtamattomat sydäninfarktit vähenivät 38 % enemmän (luottamusväli 95 % [0,36; 1,08]) verrattuna atorvastatiinin, atenololin ja bendroflumetiatsidin yhdistelmään ( $n = 1\ 978$ ). Myös yhteenlasketut kardiovaskulaariset tapahtumat ja toimenpiteet vähenivät merkittävästi 24 %:lla (luottamusväli 95 % [0,59; 0,97]), kaikki sepelvaltimotapahtumat vähenivät 31 % (luottamusväli 95 % [0,48; 1,00]) ja kuolemaan johtaneet ja johtamattomat aivohalvaukset vähenivät merkittävästi 50 %:lla (luottamusväli 95 % [0,29; 0,86]), kuolemaan johtamattomat sydäninfarktit, kuolemaan johtaneet sepelvaltimotapahtumat ja sepelvaltimon revaskularisaatioimenpiteet vähenivät yhteensä 39 % (luottamusväli 95 % [0,38; 0,97]) ja kardiovaskulaarinen kuolleisuus, sydäninfarktit ja aivohalvaukset vähenivät yhteensä 42 % (luottamusväli 95 % [0,40; 0,85]).

### ***Perindopriili***

#### *Hypertensio*

Verenpainetta alentava vaikutus on voimakkaimmillaan 4–6 tuntia yksittäisen annoksen jälkeen ja kestää vähintään 24 tuntia. Jäännösvaikutus ennen seuraavaa vuorokausiannosta on noin 87–100 % maksimivaikutuksesta.

Verenpaine alenee nopeasti. Hoitoon reagoiville potilaille verenpaine laskee normaaliksi kuukaudessa hoidon aloittamisesta eikä lääkkeen teho heikkene jatkuvassa käytössä.

Lääkehoidon keskeyttäminen ei johda kimmovaste- eli rebound-ilmiöön.

Perindopriili vähentää sydämen vasemman kammion liikakasvua.

Perindopriililla on todettu verisuonia laajentava vaikutus ihmiseen. Se lisää isojen valtimoiden elastisuutta ja alentaa media:lumen-suhdetta pienissä valtimoissa.

Tiatsididiureettiva Imisteen käyttö liitännäishoitona saa aikaan additiivistyypin vaikutuksen. ACE:n estäjän ja tiatsidin käyttö yhdistelmänä vähentää myös diureettihoidon liittyvää hypokalemian riskiä.

### *Potilaat, joilla on stabiili sepelvaltimotauti*

EUROPA -tutkimus oli neljän vuoden mittainen, kansainvälinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu, kliininen monikeskustutkimus.

Kaksitoistatuhatta kaksisataakahdeksantoista (12 218) iältään yli 18-vuotiasta potilasta satunnaistettiin siten, että he saivat joko 8 mg perindopriiliterbutyylamiinia (vastaa 10 mg:aa perindopriiliarginiinia) (n = 6110) tai lumelääkettä (n = 6108).

Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli sepelvaltimotauti, mutta ei sydämen vajaatoiminnan kliinisiä merkkejä. Potilaista kaikkiaan 90 %:lla oli aiemmin ollut sydäninfarkti ja/tai heille oli tehty sepelvaltimon revaskularisaatio. Suurin osa potilaista sai tutkimuslääkkeen lisäksi tavanomaista hoitoa, kuten verihiutaleiden estäjiä, lipidipitoisuutta alentavia lääkkeitä ja beetasalpaajia.

Tehoa osoittava pääkriteeri oli seuraavien tekijöiden yhteenlaskettu esiintyvyys: kuolleisuus sydän- ja verisuonitauteihin, ei-fataali sydäninfarkti ja/tai sydämenpysähdys, jonka jälkeen potilas oli elvytetty. Hoito perindopriiliterbutyylamiiniannoksella 8 mg (vastaa 10 mg:aa perindopriiliarginiinia) kerran vuorokaudessa sai aikaan ensisijaisen päätetapahtuman absoluuttisen pienentymisen 1,9 %:lla (suhteellisen riskin pienentyminen 20 %, luottamusväli 95 % [9,4; 28,6] – p < 0,001).

Potilailla, joilla oli aiemmin ollut sydäninfarkti ja/tai revaskularisaatiota, ensisijaisen päätetapahtuman absoluuttinen riski pieneni 2,2 %, joka vastaa suhteellisen riskin pienentymistä 22,4 %:lla (luottamusväli 95 % [12,0; 31,6] – p < 0,001) verrattuna lumelääkeryhmään.

### *Muut: reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAA-järjestelmä) kaksoisesta*

Kahdessa suuressa satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] ja VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) tutkittiin ACE:n estäjän ja angiotensiini II -reseptorin salpaajan samanaikaista käyttöä.

ONTARGET-tutkimuksessa potilailla oli aiemmin ollut kardiovaskulaarisia tai serebrovaskulaarisia sairauksia tai tyypin 2 diabetes sekä esiintyi merkkejä kohde-elinvauriosta. VA NEPHRON-D -tutkimuksessa potilailla oli tyypin 2 diabetes ja diabeettinen nefropatia.

Nämä tutkimukset eivät osoittaneet merkittävää suotuisaa vaikutusta renaalisiin tai kardiovaskulaarisiin lopputapahtumiin ja kuolleisuuteen, mutta hyperkalemian, akuutin munuaisvaurion ja/tai hypotension riskin havaittiin kasvavan verrattuna monoterapiaan. Nämä tulokset soveltuvat myös muihin ACE:n estäjiin ja angiotensiini II -reseptorin salpaajiin, ottaen huomioon niiden samankaltaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Sen vuoksi potilaiden, joilla on diabeettinen nefropatia, ei pidä käyttää ACE:n estäjiä ja angiotensiini II -reseptorin salpaajia samanaikaisesti.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) -tutkimuksessa testattiin saavutettavaa hyötyä aliskireenin lisäämisestä vakiohoitoon, jossa käytetään ACE:n estäjiä tai angiotensiini II -reseptorin salpaajaa potilaille, joilla on sekä tyypin 2 diabetes että krooninen munuaissairaus, kardiovaskulaarinen sairaus, tai molemmat. Tutkimus päätettiin aikaisin haittavaikutusten lisääntyneen riskin vuoksi. Kardiovaskulaariset kuolemat ja aivohalvaukset olivat lukumääräisesti yleisempiä aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä ja haittavaikutuksia sekä vakavia haittavaikutuksia (hyperkalemia, hypotensio ja munuaisten vajaatoiminta) raportoitiin useammin aliskireeniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä.

### **Amlodipiini**

Verenpainepotilaille saadaan antamalla amlodipiinia kerran päivässä kliinisesti merkitsevä, 24 tuntia kestävä verenpaineen lasku sekä makuulla että pystyasennossa mitattaessa. Koska vaikutus ilmenee hitaasti, akuuttia hypotensiota ei ilmene.

Kerran päivässä otettu amlodipiini pidentää angina pectoris -potilaiden raskituksen sietoaikaa, viivästyttää angina pectoris -kohtausta ja 1 mm:n ST-tason laskun ilmaantumista. Amlodipiini vähentää sekä angina pectoris -kohtausten esiintyvyyttä että glyseryyliitrinitraattitablettien kulutusta.

Amlodipiinin käyttöön ei liity haitallisia metabolisia vaikutuksia eikä plasman lipiditasojen muutoksia, ja se sopii potilaille, joilla on astma, diabetes ja kihti.

### *Sepelvaltimotautipotilaat*

Amlodipiinin tehoa sepelvaltimotautipotilaiden kliinisten tapahtumien estämisessä tutkittiin 1997 potilaalla riippumattomassa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, jossa amlodipiinia verrattiin enalapriiliin tromboosien esiintyvyyden vähentämisessä (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT). Näistä potilaista 663 sai amlodipiinihoitoa 5–10 mg:n annoksina, 673 potilasta sai enalapriilihoitoa 10–20 mg:n annoksina ja 655 potilasta sai lumelääkettä. Tavanomaisen hoidon lisäksi annettiin 2 vuoden ajan hoitoa statiineilla, beetasalpaajilla, diureeteilla ja asetyylisalisyylihapolla. Keskeiset tehon tulokset esitetään taulukossa 1. Tulokset viittaavat siihen, että sepelvaltimotautipotilaat tarvitsivat amlodipiinihoidon yhteydessä vähemmän sairaalahoitoa rintakipujen ja revaskularisaatioimenpiteiden vuoksi.

**Taulukko 1. Merkityksellisten kliinisten hoitotulosten ilmaantuvuus CAMELOT-tutkimuksessa**

| Hoitotulos   | Kardiovaskulaaritapahtumien lukumäärä (%) Amlodipiini vs. lumelääke |            |             |                                   |        |
|--|---|------------|-------------|-----------------------------------|--------|
|  | Amlodipiini   | Lumelääke  | Enalapriili | Riskisuhte (95 %:n luottamusväli) | P-arvo |
| <b>Ensisijainen päätetapahtuma</b>                         |   |            |             |                                   |        |
| Kardiovaskulaarinen häiritä tapahtuma                      | 110 (16,6)  | 151 (23,1) | 136 (20,2)  | 0,69 (0,54–0,88)                  | 0,003  |
| <b>Yksittäiset osa-alueet</b>                              |   |            |             |                                   |        |
| Sepelvaltimon revaskularisaatio                            | 78 (11,8)   | 103 (15,7) | 95 (14,1)   | 0,73 (0,54–0,98)                  | 0,03   |
| Sairaalahoito rintakipujen vuoksi                          | 51 (7,7)  | 84 (12,8)  | 86 (12,8)   | 0,58 (0,41–0,82)                  | 0,002  |
| Kuolemaan johtamaton sydäninfarkti                         | 14 (2,1)  | 19 (2,9)   | 11 (1,6)    | 0,73 (0,37–1,46)                  | 0,37   |
| Aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA)      | 6 (0,9)   | 12 (1,8)   | 8 (1,2)     | 0,50 (0,19–1,32)                  | 0,15   |
| Kardiovaskulaarikuolema                                    | 5 (0,8)   | 2 (0,3)    | 5 (0,7)     | 2,46 (0,48–12,7)                  | 0,27   |
| Sairaalahoito kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan vuoksi | 3 (0,5)   | 5 (0,8)    | 4 (0,6)     | 0,59 (0,14–2,47)                  | 0,46   |
| Elvytys sydänpysähdyksen yhteydessä                        | 0   | 4 (0,6)    | 1 (0,1)     | Ei oleellinen                     | 0,04   |
| Uuden perifeerisen verisuonitaudin ilmaantuminen           | 5 (0,8)   | 2 (0,3)    | 8 (1,2)     | 2,6 (0,50–13,4)                   | 0,24   |

### *Käyttö sydämen vajaatoimintaa sairastaville potilaille*

Hemodynaamiset tutkimukset sekä rasitukseen perustuneet kontrolloidut kliiniset tutkimukset NYHA-luokan II-IV sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla osoittivat, ettei amlodipiini aiheuttanut kliinisen tilan pahenemista rasituksen sietokyvyllä, vasemman kammion ejektiofraktiolla ja kliinisellä oireistolla mitattuna. Lumekontrolloitu tutkimus (PRAISE), joka oli suunniteltu digoksiinia, diureetteja ja ACE:n estäjiä käyttävien NYHA-luokan III-IV sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden arvioimiseen, osoitti, ettei amlodipiini lisännyt kuolleisuusriskiä eikä sydämen vajaatoimintaan liittyvää kuolleisuutta ja sairastuvuutta. Pitkäkestoisessa lumekontrolloidussa amlodipiinin jatkotutkimuksessa (PRAISE-2) ACE:n estäjiä, digitaalista ja diureetteja vakiintuneina annoksina käyttäneillä NYHA-luokan III-IV sydämen vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joilla ei ollut kliinisiä oireita eikä iskeemiseen sairauteen viittaavia objektiivisia löydöksiä eikä iskeemistä perussairautta, amlodipiini ei vaikuttanut sydän- ja verisuoniperäiseen kokonaiskuolleisuuteen. Amlodipiinin käyttöön liittyi tässä samassa potilasjoukossa raportoitujen keuhkoedeematapahtumien lisääntymistä.

### *Sydäninfarktin estohoitotutkimus (ALLHAT)*

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, sairastuvuus-kuolleisuustutkimus nimeltään ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) suoritettiin potilaille, joilla oli lievä tai keskivaikea hypertensio, uusimpien lääkkeitöiden vertailemiseksi: amlodipiini 2,5–10 mg/pv (kalsiumkanavan salpaaja) tai lisiinopriili 10–40 mg/pv (ACE:n estäjä) ensisijaisena hoitona verrattuna hoitoon tiatsididiureetti klooritalidonilla 12,5–25 mg/pv.

Yhteensä 33 357 verenpaineapotilasta, jotka olivat vähintään 55-vuotiaita, satunnaistettiin tutkimuksessa ja heitä seurattiin keskimäärin 4,9 vuotta. Potilailla oli ainakin yksi sepelvaltimotaudin riskitekijä, kuten

aikaisempi sydäninfarkti tai aivohalvaus > 6 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista tai todiste jostakin ateroskleroottisesta sydän- ja verisuonitaudista (yhteensä 51,5 %), tyypin 2 diabeteksestä (36,1 %), HDL-kolesterolin pienestä pitoisuudesta (< 35 mg/dl, 11,6 %), vasemman kammion hypertrofiasta, joka oli todettu EKG:llä tai ultraäänitutkimuksella (20,9 %), tai tupakointi tutkimuksen aikana (21,9 %).

Yhteinen primaaripäätetapahtuma oli kuolemaan johtava sepelvaltimotauti tai ei-kuolemaan johtava sydäninfarkti. Merkitsevää eroa ei havaittu päätetapahtumassa amlodipiiniin perustuvan ja klooritalidoniin perustuvan hoidon välillä: suhteellinen riski 0,98 (luottamusväli 95 % (0,90–1,07),  $p = 0,65$ ). Toissijaisen päätetapahtuman, sydämen vajaatoiminnan, esiintyvyys (osa yhdistetystä sydän- ja verisuonitaudin päätetapahtumasta) oli merkitsevästi suurempi amlodipiiniryhmässä verrattuna klooritalidoniryhmään (10,2 % vs. 7,7 %, suhteellinen riski 1,38 (luottamusväli 95 % [1,25–1,52]  $p < 0,001$ )). Amlodipiiniryhmän ja klooritalidoniryhmän välinen ero ei kuitenkaan ollut merkitsevä kokonaiskuolleisuuden suhteen, suhteellinen riski 0,96 (luottamusväli 95 % [0,89–1,02]  $p = 0,20$ ).

### Pediatriset potilaat

Triveram-valmisteen käytöstä lapsille ei ole tietoja.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt valmistekohtaisen vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Triveram-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien iskeemisen sepelvaltimotaudin, verenpainetaudin ja kohonneiden kolesterolipitoisuuksien hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Terveillä tutkittavilla tehdyssä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa 40 mg:n atorvastatiiniannoksen, 10 mg:n perindopriiliarginiiniannoksen ja 10 mg:n amlodipiiniannoksen samanaikainen antaminen suurensi atorvastatiinin AUC-arvoa 23 %, mikä ei ole kliinisesti merkittävää. Perindopriilin maksimipitoisuus suureni noin 19 %, mutta aktiivisen metaboliitin, perindopriilaatin, farmakokinetiikka pysyi muuttumattomana. Amlodipiinin imeytymisnopeus ja -tehokkuus eivät olleet merkittävästi erilaiset käytettäessä samaan aikaan atorvastatiinia ja perindopriilia verrattuna imeytymisnopeuteen ja -tehokkuuteen käytettäessä amlodipiinia yksinään.

### Atorvastatiini

#### Imeytyminen

Suun kautta annettu atorvastatiini imeytyy nopeasti. Enimmäispitoisuudet plasmassa ( $C_{max}$ ) saavutetaan 1–2 tunnin kuluessa. Imeytyneen atorvastatiinin määrä suurenee suhteessa atorvastatiiniannokseen. Kalvopäällysteisen atorvastatiinitabletin biologinen hyötyosuus on 95–99 % oraaliin otukseen verrattuna. Atorvastatiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 12 %, ja HMG-CoA-reduktaasin estoaktiivisuuden systeeminen hyötyosuus on noin 30 %. Pienen systeemisen hyötyosuuden katsotaan johtuvan ruoansulatuskanavan limakalvolla tapahtuvasta presysteemisestä puhdistumasta ja/tai maksan ensikierron metaboliasta.

#### Jakautuminen

Atorvastatiinin keskimääräinen jakautumistilavuus on noin 381 litraa. Atorvastatiinista  $\geq 98$  % sitoutuu plasman proteiineihin.

#### Biotransformaatio

Atorvastatiini metaboloituu sytokromi P450 3A4:n vaikutuksesta orto- ja parahydroksyloiduiksi johdoksiksi ja erilaisiksi beetaoksidaatioyhdisteiksi. Muista metaboliareiteistä riippumatta nämä yhdisteet metaboloituvat edelleen glukuronidoidumalla. Orto- ja parahydroksyloitujen metaboliittien estovaikutus HMG-CoA-reduktaasiin on *in vitro* yhtä suuri kuin atorvastatiinilla. Noin 70 % kiertävästä HMG-CoA-reduktaasin estovaikutuksesta johtuu aktiivisista metaboliiteista.

#### Eliminaatio

Atorvastatiini erittyy pääasiassa sappeen hepaattisen ja/tai ekstrahepaattisen metabolian jälkeen. Atorvastatiini ei kuitenkaan näytä läpikäyvän merkittävää enterohepaattista uudelleenkiertoa. Ihmisellä atorvastatiinin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmasta on noin 14 tuntia. Aktiivisten metaboliittien ansiosta HMG-CoA-reduktaasin estovaikutuksen puoliintumisaika on noin 20–30 tuntia.

### Erityispotilasryhmät

*Iäkkäät potilaat:* Atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa ovat suuremmat terveillä iäkkäillä henkilöillä kuin nuorilla aikuisilla, kun taas lipidivaikutukset olivat heillä verrattavissa vaikutuksiin nuoremmassa potilasryhmässä.

*Sukupuoli:* Naisten elimistössä atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa eroavat miesten elimistössä mitatuista pitoisuuksista: naisilla  $C_{\max}$  on noin 20 % suurempi ja AUC noin 10 % pienempi kuin miehillä. Näillä eroilla ei ollut kliinistä merkitystä, eivätkä ne aiheuttaneet kliinisesti merkittäviä eroja lipidivaikutuksissa miesten ja naisten välillä.

*Munuaisten vajaatoiminta:* Munuaissairaus ei vaikuta atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuuksiin plasmassa eikä niiden lipidivaikutuksiin.

*Maksan vajaatoiminta:* Atorvastatiinin ja sen aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa suurenevat huomattavasti ( $C_{\max}$  noin 16-kertaiseksi ja AUC noin 11-kertaiseksi) potilailla, joilla on krooninen alkoholiperäinen maksasairaus (Child–Pugh-luokka B).

*SLOC1B1-polymorfismi:* OATP1B1-sisäänkuljettajaproteiini osallistuu kaikkien HMG-CoA-reduktaasin estäjien, myös atorvastatiinin, soluunottoon heptosyytteihin. Potilailla, joilla on SLCO1B1-polymorfismi, on suurentunut atorvastatiinialtistuksen riski, mikä voi johtaa suurentuneeseen rabdomyolyysin riskiin (ks. kohta 4.4). Polymorfismi OATP1B1:tä koodaavassa geenissä (SLCO1B1 c.521CC) liittyy 2,4-kertaiseen atorvastatiinialtistukseen (AUC) verrattuna henkilöihin, joilla ei ole tätä genotyyppiä muunnosta (c.521TT). Geneettisistä syistä heikentynyt atorvastatiinin soluunotto maksassa on myös mahdollista näillä potilailla. Mahdollisia tehoon liittyviä seurauksia ei tiedetä.

### ***Perindopriili***

#### Imeytyminen

Suun kautta annettuna perindopriili imeytyy nopeasti ja huippupitoisuus saavutetaan yhden tunnin kuluessa. Perindopriilin puoliintumisaika plasmassa on yksi tunti.

#### Biotransformaatio

Perindopriili on aihiolääke. Annetusta perindopriiliannoksesta 27 % pääsee verenkiertoon aktiivisena metaboliittina, perindopriilaattina. Vaikuttavan perindopriilaatin lisäksi perindopriililla on viisi muuta metaboliittia, jotka ovat vaikuttamattomia. Perindopriilaatin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3–4 tunnin kuluessa.

Koska ruoka vähentää perindopriilin muuntumista perindopriilaatiksi ja siten hyötyosuutta, perindopriiliarginiini tulisi ottaa kerran vuorokaudessa suun kautta otettavana kerta-annoksena ennen ateriaa.

#### Lineaarisuus

Perindopriiliannoksen suuruuden on osoitettu olevan lineaarisessa suhteessa lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa.

#### Jakautuminen

Vapaan perindopriilaatin jakautumistilavuus on noin 0,2 l/kg. Perindopriilaatti sitoutuu plasman proteiineihin 20-prosenttisesti, pääasiassa angiotensiiniä konvertoivaan entsyymiin, mutta se riippuu pitoisuudesta.

#### Eliminaatio

Perindopriilaatti eliminoituu virtsan mukana ja sitoutumattoman osan terminaalinen puoliintumisaika on noin 17 tuntia, joten vakaa tila saavutetaan 4 päivän kuluessa.

### Erityispotilasryhmät

*Iäkkäät potilaat:* Perindopriilaatin eliminaatio on tavallista hitaampaa, jos lääkettä käyttää vanhus tai henkilö, jolla on sydämen tai munuaisten vajaatoiminta.

*Munuaisten vajaatoiminta:* Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annos tulee säätää vajaatoiminnan asteen mukaan (kreatiniinipuhdistuma).

Perindopriilaatin puhdistuma dialyysissä on 70 ml/min.

*Kirroosipotilaat:* Maksakirroosi muuttaa perindopriilin kinetiikkaa: kantamolekyylin maksapuhdistuma on vähentynyt puoleen. Muodostuvan perindopriilaatin määrä ei kuitenkaan muutu, ja sen vuoksi annostusta ei tarvitse muuttaa (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### ***Amlodipiini***

#### Imeytyminen

Terapeuttisina annoksina amlodipiini imeytyy hyvin ja huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 6–12 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta suun kautta. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 64–80 %. Ruokailu ei vaikuta amlodipiinin biologiseen hyötyosuuteen.

#### Jakautuminen

Amlodipiinin jakautumistilavuus on noin 21 l/kg. *In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että noin 97,5 % verenkierrossa olevasta amlodipiinista on sitoutunut plasman proteiineihin.

#### Biotransformaatio ja eliminaatio

Amlodipiinin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 35–50 tuntia, kun lääkettä otetaan kerran vuorokaudessa. Amlodipiini metaboloituu suuressa määrin maksassa inaktiivisiksi metaboliiteikseen, ja 10 % erittyi kanta-aineena ja 60 % metaboliitteina virtsaan.

#### Erityispopulaatio

*Maksan vajaatoiminta:* Amlodipiinin antamisesta maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on saatavissa hyvin vähän kliinisiä tietoja. Amlodipiinin puhdistuma on maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla vähentynyt, joten puoliintumisaika on pidempi ja AUC-arvo on noin 40–60 % suurempi.

*Iäkkäät potilaat:* Amlodipiinin huippupitoisuuksien saavuttamiseen plasmassa kuluu yhtä kauan aikaa sekä iäkkäitä että nuoria tutkimushenkilöitä lääkittäessä. Potilaan ikääntyessä amlodipiinin puhdistuma pyrkii pienenemään, jolloin AUC-arvo suurenee ja eliminaation puoliintumisaika pitenee. Kongestiivista sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden AUC-arvo suureni ja eliminaation puoliintumisaika piteni siten kuin tutkitun ikäryhmän osalta odotettiin.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Triveram-valmisteella ei ole tehty prekliinisiä tutkimuksia.

### ***Atorvastatiini***

*Reproduktiotoksikologia ja vaikutus hedelmällisyyteen:* Eläimillä tehdyt tutkimukset osoittivat, että HMG-CoA-reduktaasin estäjät saattavat vaikuttaa alkioiden tai sikiöiden kehitykseen. Rotilla, kaniineilla ja koirilla atorvastatiini ei vaikuttanut niiden hedelmällisyyteen eikä se ollut teratogeeninen, mutta emolle toksisilla annoksilla todettiin sikiötoksisuutta rotilla ja kaniineilla. Rotan jälkeläisten kehitys oli viivästynyttä ja syntymän jälkeinen eloonjääminen pieniä, kun emo altistui suurille atorvastatiinannoksille. Rotilla on todettu, että atorvastatiini läpäisee istukan. Rotilla atorvastatiinin pitoisuudet plasmassa ovat samaa luokkaa kuin sen pitoisuudet maidossa. Ei tiedetä, erittyvätkö atorvastatiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

*Karsinogeenisuus, mutageenisuus:* Neljässä *in vitro* -tutkimuksessa ja yhdessä *in vivo* -tutkimuksessa atorvastatiinilla ei osoitettu mutageenisia eikä klastogeenisiä ominaisuuksia. Atorvastatiini ei ollut karsinogeeninen rotille, mutta hiirille annetut suuret annokset (jotka johtivat 6–11-kertaiseen altistukseen verrattuna ihmisellä todettuun altistukseen AUC<sub>0–24 h</sub>, kun käytetään suurinta suositeltua annosta) aiheuttivat hepatosellulaarisia adenoomia uroksille ja hepatosellulaarisia karsinomia naaraille.

### ***Perindopriili***

*Krooninen toksisuus:* Toistuvaisannosten toksisuutta koskevissa tutkimuksissa (rotat ja apinat) haitat kohdistuivat munuaisiin, mutta vauriot olivat korjaantuvia.

*Reproduktiotoksikologia ja vaikutus hedelmällisyyteen:* Reproduktiotoksisuustutkimuksissa (rotat, hiiret, kaniinit ja apinat) ei havaittu merkkejä alkiotoksisuudesta tai teratogeenisuudesta. Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjällä on kuitenkin havaittu olevan haitallisia vaikutuksia sikiön kehitykseen raskauden loppuvaiheessa. Vaikutukset johtavat sikiökuolemaan ja synnynnäisiin vikoihin jyrksijöillä ja kaniineilla: munuaisvaurioita ja syntymänaikaista ja -jälkeistä kuolleisuutta on havaittu. Uros- ja naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt.

*Karsinogeenisuus, mutageenisuus:* Mutageenisia ominaisuuksia ei ole havaittu *in vitro*- tai *in vivo* -tutkimuksissa. Karsinogeenisuutta ei ole havaittu pitkäaikaisissa tutkimuksissa rotilla ja hiirillä.

### **Amlodipiini**

*Reproduktiotoksikologia:* Rotilla ja hiirillä tehdyt reproduktiotutkimukset osoittivat synnytyksen viivästyvän, synnytyksen keston pitkittyvän ja poikasten eloonjäännin vähenevän painon perusteella (mg/kg) noin 50-kertaisilla annoksilla ihmiselle suositeltuun enimmäisannokseen nähden.

*Hedelmällisyyden heikkeneminen:* Amlodipiinia enintään annoksina 10 mg/kg/vrk (8 kertaa\* ihmiselle suositellun enimmäisannoksen 10 mg suuruinen annos kehon pinta-alan [mg/m<sup>2</sup>] perusteella) saaneilla rotilla (urokset 64 vuorokauden ajan ja naaraat 14 vuorokauden ajan ennen parittelua) ei esiintynyt vaikutuksia hedelmällisyyteen. Toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa urosrotat saivat amlodipiinibesilaattia 30 vuorokauden ajan painon perusteella (mg/kg) ihmisen annostusta vastaavina annoksina, follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) ja testosteronin pitoisuuksien plasmassa todettiin pienentyneen. Myös siittiötiheyden sekä kypsien esisiittiöiden ja Sertolin solujen määrän todettiin vähentyneen.

*Karsinogeenisuus, mutageenisuus:* Amlodipiinia kahden vuoden ajan annoksia 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg/vrk laskennallisesti vastaavina pitoisuuksina ruoassa saaneilla rotilla ja hiirillä ei todettu viitteitä karsinogeenisuudesta. Suurin annos (hiirillä vastaava ja rotilla kaksinkertainen\* kehon pinta-alan [mg/m<sup>2</sup>] perusteella suurimpaan suositeltuun kliiniseen annokseen 10 mg verrattuna) oli lähes suurin siedetty annos hiirille, mutta ei rotille.

Mutageenisuustutkimuksissa ei todettu geenien tai kromosomien tasolla lääkkeeseen liittyneitä vaikutuksia.

\*50 kg:n painoisen potilaan perusteella.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Tablettiydin:*

Laktoosimonohydraatti

Kalsiumkarbonaatti (E 170)

Hydroksipropyyliselluloosa (E 463)

Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)

Selluloosa, mikrokiteinen (E 460)

Maltodekstriini

Magnesiumstearaatti (E 572)

*Tabletin kalvopäilyste:*

Glyseroli (E 422)

Hypromelloosi (E 464)

Makrogoli 6000

Magnesiumstearaatti (E 572)

Titaanidioksidi (E 171)

Rautaoksidi, keltainen (E 172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta



Tablettien säilyvyys 10 tablettia sisältävän polypropeenipurkin avaamisen jälkeen on 10 vuorokautta (saatavissa vain 10/5/5 mg vahvuudelle).

Tablettien säilyvyys 28 tablettia sisältävän polypropeenipurkin avaamisen jälkeen on 30 vuorokautta.

Tablettien säilyvyys 30 tablettia sisältävän polypropeenipurkin avaamisen jälkeen on 30 vuorokautta.

Tablettien säilyvyys 100 tablettia sisältävän suuritiheyspolyeteenipurkin avaamisen jälkeen on 100 vuorokautta.

#### **6.4 Säilytys**

PP-purkki: Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

HDPE-purkki (vahvuutta 40/10/10 mg lukuun ottamatta): Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

HDPE-purkki (vahvuus 40/10/10 mg): Säilytä alle 30 °C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

10 kalvopäällysteistä tablettia polypropeenisessa tablettipurkissa, joka on suljettu LDPE-tulpalla (saatavissa vain 10/5/5 mg vahvuudelle). Tulppa sisältää kuivausainetta. Tablettivahvuuden 10/5/5 mg tablettipurkki on varustettu LDPE-supistimella.

28 kalvopäällysteistä tablettia polypropeenisessa tablettipurkissa, joka on suljettu LDPE-tulpalla. Tulppa sisältää kuivausainetta. Tablettivahvuuden 10/5/5 mg tablettipurkki on varustettu LDPE-supistimella.

30 kalvopäällysteistä tablettia polypropeenisessa tablettipurkissa, joka on suljettu LDPE-tulpalla. Tulppa sisältää kuivausainetta. Tablettivahvuuden 10/5/5 mg tablettipurkki on varustettu LDPE-supistimella.

100 kalvopäällysteistä tablettia suuritiheyspolyeteenistä valmistetussa tablettipurkissa, jossa on polypropeeninen kierrekorkki. Kierrekorkki sisältää kuivausainetta. Tablettipurkki sisältää kuivausainekapseleita.

Pakkaus sisältää 10, 28, 30, 84 (kolme 28 kalvopäällysteisen tabletin tablettipurkkia), 90 (kolme 30 kalvopäällysteisen tabletin tablettipurkkia) tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Ranska

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

10 mg/5 mg/5 mg: 32111

20 mg/5 mg/5 mg: 32112

20 mg/10 mg/5 mg: 32113  
20 mg/10 mg/10 mg: 32114  
40 mg/10 mg/10 mg: 32115

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 01.12.2015

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.10.2018