Triveram 20 mg/5 mg/5 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält 21,64 mg Atorvastatin-Calcium-Trihydrat entsprechend 20 mg Atorvastatin, 5 mg Perindopril-Arginin entsprechend 3,40 mg Perindopril und 6,94 mg Amlodipinbesilat entsprechend 5 mg Amlodipin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Lactose-Monohydrat (54,92 mg für Triveram 20 mg/5 mg/5 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Triveram 10 mg/5 mg/5 mg:

Gelbe, runde Filmtablette mit 7 mm Durchmesser und einem Krümmungsradius von 25 mm und mit der Prägung "1" auf der einen und auf der anderen Seite.

Triveram 20 mg/5 mg/5 mg:

Gelbe, runde Filmtablette mit 8,8 mm Durchmesser und einem Krümmungsradius von 32 mm und mit der Prägung 2 auf der einen und auf der anderen Seite.

Triveram 20 mg/10 mg/5 mg:

Gelbe, quadratische Filmtablette mit 9 mm Seitenlänge und einem Krümmungsradius von 16 mm und mit der Prägung 3 auf der einen und auf der anderen Seite.

Triveram 20 mg/10 mg/10 mg:

Gelbe, oblonge Filmtablette mit einer Länge von 12,7 mm und einer Breite von 6,35 mm und mit der Prägung 4 auf der einen und auf der anderen Seite.

Triveram 40 mg/10 mg/10 mg:

Gelbe, oblonge Filmtablette mit einer Länge von 16 mm und einer Breite von 8 mm und mit der Prägung 5 auf der einen und auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Triveram wird angewendet zur Behandlung der essentiellen Hypertonie und/oder der stabilen koronaren Herzkrankheit, in Verbindung mit einer primären Hypercholesterinämie oder einer gemischten Hyperlipidämie, als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten, die mit der gleichzeitigen Gabe von Atorvastatin, Perindopril und Amlodipin, in derselben Dosierung wie in der Kombination, hinreichend eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die übliche Dosierung ist eine Tablette täglich.

Die Fixkombination ist nicht zur Initialtherapie geeignet.

Falls eine Änderung der Dosierung notwendig ist, hat dies mit den Einzelkomponenten zu erfolgen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.4)

Triveram kann bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min angewendet werden und ist für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min nicht geeignet. Bei diesen Patienten wird eine individuelle Dosistitration mit den Einzelkomponenten empfohlen.

Ältere Patienten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)

Ältere Patienten können mit Triveram abhängig von der Nierenfunktion behandelt werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2)

Triveram muss bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Triveram ist bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Triveram bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Aus diesem Grund wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Triveram ist als Einzeldosis einmal täglich am Morgen vor einer Mahlzeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder gegen andere ACE-Hemmer oder Dihydropyridin-Derivate oder Statine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Aktive Lebererkrankung oder unklare dauerhafte Erhöhung der Serumtransaminasen auf mehr als das 3-Fache des oberen Normwerts (> 3xULN);
- In der Schwangerschaft, während der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine geeigneten Empfängnisverhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.6);
- Schwere Hypotonie;
- Schock (einschließlich kardiogener Schock);

– Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z.B. hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie und hochgradige Aortenstenose);
– Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt;
– Angioödem (Quincke-Ödem) in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorausgegangenen ACE-Hemmer-Therapie;
– Hereditäres oder idiopathisches Angioödem;
– Gleichzeitige Anwendung mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Nierenfunktionsstörung (GFR < 60 ml/min/1,73 m^2) (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in Verbindung mit Atorvastatin, Perindopril und Almodipin sind auf Triveram anwendbar.

Einfluss auf die Leber

Aufgrund des in Triveram enthaltenen Atorvastatins sind in regelmäßigen Abständen Leberfunktionstests durchzuführen. Bei Patienten, bei denen Anzeichen oder Symptome einer Leberschädigung auftreten, müssen Leberfunktionstests durchgeführt werden. Patienten, bei denen sich ein Transaminasenanstieg entwickelt, müssen bis zum Abklingen des Befunds überwacht werden. Falls der Anstieg der Transaminasen auf > 3xULN fortdauert, empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder das Absetzen der Einzelsubstanz Atorvastatin (siehe Abschnitt 4.8). Triveram ist bei Patienten, die beträchtliche Mengen Alkohol konsumieren und/oder bei denen eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte bekannt ist, mit Vorsicht anzuwenden.

Selten wurden ACE-Hemmer mit einem Syndrom in Verbindung gebracht, das mit cholestatischem Ikterus beginnt, sich zu einer schweren hepatischen Nekrose entwickelt und (manchmal) zum Tod führt. Der Mechanismus dieses Syndroms ist nicht bekannt. Patienten, die unter Triveram eine Gelbsucht entwickeln oder deutlich erhöhte Leberenzymwerte zeigen, müssen Triveram absetzen und eine entsprechende Nachbehandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.8).

Die Halbwertszeit von Amlodipin ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verlängert und die AUC-Werte sind höher; es liegen hierzu keine Dosisempfehlungen vor. Bei Patienten, die mit Triveram behandelt werden und unter einer schweren Leberfunktionsstörung leiden, kann sorgfältige Überwachung notwendig sein.

Unter Berücksichtigung der Wirkungen von Atorvastatin, Perindopril und Amlodipin ist Triveram bei Patienten mit einer aktiven Lebererkrankung oder mit unklaren andauernden Transaminasenerhöhungen über 3x das ULN kontraindiziert. Triveram ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen und bei Patienten, die Alkohol in beträchtlichen Mengen konsumieren und/oder bei denen eine Lebererkrankung in der Vorgeschichte bekannt ist, mit Vorsicht anzuwenden. Wenn eine Änderung der Dosierung notwendig ist, hat diese unter Verwendung der Einzelsubstanzen zu erfolgen.

Einfluss auf die Skelettmuskulatur

Wie andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer kann auch Atorvastatin in seltenen Fällen die Skelettmuskulatur beeinflussen und eine Myalgie, Myositis sowie eine Myopathie verursachen, die sich zu einer Rhabdomyolyse entwickeln kann, einem möglicherweise lebensbedrohlichen Zustand, der durch deutlich erhöhte Kreatinkinase(CK)-Spiegel (> 10 xULN), Myoglobinämie und Myoglobinurie mit möglichem Nierenversagen charakterisiert ist.

Kreatinkinase-Bestimmung:

Die Kreatinkinase (CK) sollte nicht nach schweren körperlichen Anstrengungen oder bei Vorliegen von anderen möglichen Ursachen eines CK-Anstiegs gemessen werden, da dies die Interpretation der Messwerte erschwert. Falls die CK-Werte vor Behandlungsbeginn deutlich erhöht sind (> 5xULN), sollten zur Überprüfung der Ergebnisse innerhalb von 5-7 Tagen erneute Messungen durchgeführt werden.

Vor Behandlungsbeginn:

Atorvastatin darf bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für eine Rhabdomyolyse nur mit Vorsicht angewendet werden. Die CK-Werte müssen in den folgenden Fällen vor dem Beginn einer Behandlung mit Statinen gemessen werden:

– Nierenfunktionsbeeinträchtigung
– Hypothyreose
– Persönliche oder familiäre hereditäre Muskelerkrankung in der Anamnese
– Muskulär-toxische Komplikationen im Zusammenhang mit der Gabe von Statinen oder Fibraten in der Anamnese
– Lebererkrankung in der Anamnese und/oder Konsumation von erheblichen Mengen Alkohol
– Bei älteren Patienten (Alter > 70 Jahre): die Notwendigkeit einer Messung ist, je nach dem Vorhandensein anderer prädisponierender Faktoren für das Auftreten einer Rhabdomyolyse, zu erwägen.
– Umstände, bei denen eine Erhöhung des Plasmaspiegels eintreten kann, wie beispielsweise Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5) und speziellen Patientengruppen einschließlich genetischer Patientensubgruppen (siehe Abschnitt 5.2).

In diesen Situationen muss das Risiko der Behandlung gegen den möglichen Nutzen abgewogen werden. Eine klinische Überwachung wird empfohlen.

Falls die CK-Werte vor Behandlungsbeginn signifikant erhöht sind (>°5x ULN), darf eine Therapie nicht ein-

geleitet werden.

Während der Therapie:

- Die Patienten müssen aufgefordert werden, Muskelschmerzen, Krämpfe oder Muskelschwäche umgehend zu melden, insbesondere wenn diese mit allgemeinem Unwohlsein oder Fieber einhergehen.
- Wenn solche Symptome während der Behandlung mit Triveram auftreten, müssen die CK- Spiegel gemessen werden. Falls diese deutlich erhöht sind(> 5xULN), muss die Behandlung abgebrochen werden.
- Bei starken Muskelbeschwerden, die täglich Beschwerden bereiten, ist auch dann ein Abbruch der Behandlung zu erwägen, wenn die CK Werte auf ≤ 5xULN erhöht sind.
- Wenn die Symptome abgeklungen und die CK-Werte auf ein normales Niveau zurückgegangen sind, kann eine Wiederaufnahme der Therapie mit Atorvastatin oder einem anderen Statin in der niedrigsten Dosierung und unter engmaschiger Überwachung erwogen werden.
- Triveram muss sofort abgesetzt werden, wenn ein klinisch signifikanter Anstieg der CK- Werte (> 10xULN) auftritt oder wenn eine Rhabdomyolyse diagnostiziert oder vermutet wird.

Gleichzeitige Therapie mit anderen Arzneimitteln

Aufgrund des enthaltenen Atorvastatins ist die Gefahr einer Rhabdomyolyse erhöht, wenn Triveram zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln gegeben wird, die die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöhen können. Dies sind z.B. starke Hemmer von CYP3A4 oder Transportproteinen (z.B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol und HIV- Protease-Inhibitoren einschließlich Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir usw.). Darüber hinaus kann das Risiko einer Myopathie erhöht sein bei gleichzeitiger Anwendung von Gemfibrozil und anderen Fibrinsäurederivaten, Erythromycin, Niacin und Ezetimib, Telaprevir oder der Kombination von Tipranavir/Ritonavir. Wenn möglich, sind alternative (nicht interagierende) Therapiemaßnahmen statt dieser Arzneimittel in Erwägung zu ziehen.

In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen. In Fällen, in denen eine gemeinsame Gabe dieser Arzneimittel mit Triveram notwendig ist, muss eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung der gleichzeitigen Anwendung erfolgen. Bei Patienten, die Arzneimittel erhalten, die die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöhen, wird eine niedrigere Maximaldosis von Atorvastatin empfohlen; hier ist eine Dosisverringerung unter Verwendung der Einzelsubstanzen in Betracht zu ziehen. Bei starken CYP3A4-Hemmern ist zusätzlich eine niedrigere Initialdosis von Atorvastatin zu erwägen und es wird eine entsprechende klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Eine gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin und Fusidinsäure wird nicht empfohlen, sodass bei einer Therapie mit Fusidinsäure ein vorübergehendes Absetzen von Atorvastatin erwogen werden soll (siehe Abschnitt 4.5).

Interstitielle Lungenkrankheit:

Bei einigen Statinen wurde, besonders bei Langzeittherapie, in Ausnahmefällen eine interstitielle Lungenkrankheit berichtet (siehe Abschnitt 4.8).Die auftretenden Beschwerden können dabei Dyspnoe, unproduktiven Husten und allgemeine Gesundheitsstörungen (Erschöpfung, Gewichtsverlust und Fieber) einschließen. Wenn vermutet wird, dass ein Patient eine interstitielle Lungenkrankheit entwickelt hat, muss die Therapie mit Triveram abgebrochen werden.

Diabetes mellitus:

Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die zukünftige Entwicklung eines Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, welche eine adäquate Diabetesbehandlung erforderlich macht. Dieses Risiko wird jedoch von der Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher nicht zu einem Abbruch der Behandlung mit Triveram führen.

Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie) müssen in Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sowohl klinisch als auch biochemisch überwacht werden, wenn sie mit Triveram behandelt werden.

Bei Diabetikern, die mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt werden, muss der Blutzuckerspiegel während des ersten Therapiemonats mit Arzneimitteln wie Triveram, die einen ACE-Hemmer enthalten, engmaschig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Herzinsuffizienz:

Beim Einsatz von Triveram bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer placebokontrollierten Langzeitstudie bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) war in der Amlodipin-Gruppe die Inzidenz eines Lungenödems höher als in der Placebo- Gruppe (siehe Abschnitt 5.1). Arzneimittel, die einen Calciumkanalblocker wie Amlodipin enthalten, dürfen bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz nur mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse und das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

Hypotonie:

ACE-Hemmer wie Perindopril können einen Blutdruckabfall verursachen. Eine symptomatische Hypotonie

wird selten bei Patienten mit unkomplizierter Hypertonie beobachtet; sie tritt eher bei Patienten mit reduziertem Plasmavolumen, verursacht z.B. durch Diuretika, kochsalzarme Diät, Dialyse, Diarrhö oder Erbrechen oder bei solchen mit schwerer, Renin-abhängiger Hypertonie auf (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, mit oder ohne damit assoziierter Niereninsuffizienz, wurde eine symptomatische Hypotonie beobachtet. Diese tritt am wahrscheinlichsten bei Patienten mit schwererer Herzinsuffizienz auf, was sich im Einsatz von Schleifendiuretika in hohen Dosierungen, Hyponatriämie oder funktionellem Nierenversagen widerspiegelt. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für symptomatische Hypotonie muss der Beginn der Therapie sowie eine Anpassung der Dosierung eng überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8). Ähnliches gilt für Patienten mit ischämischer Herzerkrankung oder zerebrovaskulärer Erkrankung, bei denen ein starker Blutdruckabfall einen Myokardinfarkt oder einen zerebrovaskulären Zwischenfall auslösen könnte.
Bei Auftreten einer Hypotonie ist der Patient in Rückenlage zu bringen und hat, wenn nötig, eine intravenöse Infusion mit Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9%) zu erhalten. Eine vorübergehende Hypotonie ist keine Kontraindikation für weitere Dosen, deren Gabe gewöhnlich problemlos erfolgen kann, sobald sich der Blutdruck nach einer Volumenexpansion wieder erhöht hat.
Bei manchen Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, bei denen der Blutdruck normal oder erniedrigt ist, kann unter Perindopril eine weitere Absenkung des systemischen Blutdrucks erfolgen. Dieser Effekt ist zu erwarten und ist normalerweise kein Grund, die Behandlung abzubrechen. Wenn die Hypotonie symptomatisch wird, kann eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Behandlung mit Triveram nötig werden.
Aorten- und Mitralklappenstenose:
Wie andere Arzneimittel, die ACE-Hemmer wie Perindopril enthalten, darf Triveram bei Patienten mit Mitralklappenstenose oder signifikanter, nicht hochgradiger Aortenstenose nur mit Vorsicht gegeben werden. Die Anwendung von Triveram bei Patienten mit schwerer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Nierentransplantation:
Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Perindopril-Arginin bei Patienten kurz nach einer Nierentransplantation vor.
Nierenfunktionsbeeinträchtigung:
Triveram kann bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≥ 60 ml/min eingesetzt werden und ist nicht geeignet für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min (moderate bis schwere Nierenfunktionsbeeinträchtigung). Bei diesen Patienten wird eine individuelle Dosisanpassung unter Verwendung der Einzelsubstanzen empfohlen. Die Routinekontrolle der Kalium- und Kreatinwerte ist Teil der normalen ärztlichen Praxis bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung (siehe Abschnitt 4.8).
Bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz kann ein, durch den Beginn einer Therapie mit ACE-Hemmern, wie Perindopril, ausgelöster, Blutdruckabfall zu einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion führen. Eine akute, für gewöhnlich reversible Niereninsuffizienz wurde in solchen Fällen beobachtet.
Bei einigen Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere wurden unter ACE-Hemmern Erhöhungen des Blutharnstoff- und Serumkreatininspiegels beobachtet, die üblicherweise nach Therapieende reversibel waren. Ein solches Risiko besteht vor allem bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer renovaskulären Hypertonie besteht ein erhöhtes Risiko für schwere Hypotonie und Niereninsuffizienz.
Bei einigen Bluthochdruckpatienten ohne vorbestehende manifeste Nierengefäßerkrankung kam es zu einem meist leichten und vorübergehenden Anstieg des Blutharnstoffs und des Serumkreatinins, vor allem wenn Perindopril gleichzeitig mit einem Diuretikum verabreicht wurde. Dies tritt eher bei Patienten mit vorbestehender Nierenschädigung auf. Eine Dosisreduktion und/oder das Absetzen des Diuretikums und/oder von Triveram kann nötig werden.
Amlodipin kann bei Patienten mit Nierenversagen in normaler Dosierung angewendet werden. Veränderungen der Plasmakonzentration von Amlodipin korrelieren nicht mit dem Grad der Nierenfunktionsstörung.
Die Wirkung des Kombinationspräparates Triveram wurde nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung getestet. Bei der Dosierung von Triveram müssen die Dosierungsempfehlungen der Einzelkomponenten beachtet werden.
Dialyse-Patienten:
Bei der Dialyse mit High-Flux-Membranen und gleichzeitiger Anwendung eines ACE-Hemmers wurden anaphylaktoide Reaktionen berichtet. Bei diesen Patienten ist eine andere Dialysemembran oder eine andere Antihypertensiva-Klasse zu erwägen.
Überempfindlichkeit/Angioödem:
Ein Angioödem des Gesichts, der Gliedmaßen, der Lippen, Schleimhäute, Zunge, Glottis und/oder des Kehlkopfes wurde in seltenen Fällen bei Patienten, die mit ACE-Hemmern einschließlich Perindopril behandelt wurden, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Dies kann zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung auftreten. In solchen Fällen muss Triveram unverzüglich abgesetzt und der Patient entsprechend überwacht werden, bis die Symptome vollständig abgeklungen sind. Bei Schwellungen, die auf Gesicht und Lippen beschränkt waren, war der Verlauf im Allgemeinen ohne Behandlung rückläufig, wobei Antihistaminika zur Linderung der Symptome hilfreich waren.

In Verbindung mit einem Kehlkopfödem kann das Angioödem tödlich sein. Wenn Zunge, Glottis oder der Kehlkopf betroffen sind und somit die Gefahr einer Atemwegsobstruktion besteht, müssen sofort die entsprechenden Notfallmaßnahmen ergriffen werden. Dies kann die Verabreichung von Adrenalin beinhalten und/oder Maßnahmen zur Atemwegssicherung. Bis zum vollständigen und anhaltenden Abklingen der Symptome muss der Patient unter strenger medizinischer Überwachung bleiben.
Bei Patienten mit Angioödem in der Anamnese, das nicht durch einen ACE-Hemmer bedingt war, kann ein erhöhtes Risiko eines Angioödems bei der Anwendung von Triveram bestehen (siehe Abschnitt 4.3).
Selten wurde von einem intestinalen Angioödem bei mit ACE-Hemmern behandelten Patienten berichtet. Diese Patienten litten unter abdominalen Schmerzen (mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen); in manchen Fällen trat dabei vorher kein Angioödem im Gesicht auf und C1-Esterase- Spiegel waren normal. Das Angioödem wurde mit Untersuchungsmethoden einschließlich abdominaler CT-Untersuchung, Ultraschall oder während einer Operation diagnostiziert; die Symptome klangen nach Absetzen des ACE-Hemmers ab. Ein intestinales Angioödem ist in die Differentialdiagnose von mit Triveram behandelten Patienten, die unter abdominalen Schmerzen leiden, mit einzubeziehen.

Anaphylaktoide Reaktionen während LDL-Apherese:

Selten traten bei Patienten, die ACE-Hemmer während einer LDL (low density lipoprotein)-Apherese mit Dextransulfat erhielten, lebensbedrohliche anaphylaktoide Reaktionen auf. Diese Reaktionen wurden vermieden, indem der ACE-Hemmer vorübergehend vor jeder Apherese abgesetzt wurde.

Anaphylaktoide Reaktionen bei Desensibilisierung:

Bei Anwendung von ACE-Hemmer-enthaltenden Arzneimitteln, wie z.B. Triveram, während einer Desensibilisierung (z.B. gegen Insektengifte) traten anaphylaktoide Reaktionen auf. Bei denselben Patienten wurden diese Reaktionen durch vorübergehendes Absetzen des ACE-Hemmers vermieden, traten aber bei versehentlicher erneuter Einnahme wieder auf.

Neutropenie/Agranulozytose/Thrombozytopenie/Anämie:

Neutropenie/Agranulozytose, Thrombozytopenie und Anämie wurden bei Patienten unter ACE- Hemmer-Therapie berichtet. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und ohne weitere komplizierende Faktoren tritt eine Neutropenie selten auf. Triveram darf bei Patienten mit kollagenösen vaskulären Erkrankungen, immunsuppressiver Therapie, Behandlung mit Allopurinol oder Procainamid oder einer Kombination dieser komplizierenden Faktoren nur mit äußerster Vorsicht angewendet werden, vor allem, wenn eine Einschränkung der Nierenfunktion vorbesteht. Manche dieser Patienten entwickelten schwere Infektionen, die vereinzelt auch auf intensive Antibiotikatherapie nicht ansprachen. Wenn Triveram bei solchen Patienten angewendet wird, ist eine regelmäßige Kontrolle der Leukozytenzahl angeraten und die Patienten müssen instruiert werden, jegliche Anzeichen einer Infektion (z. B. Halsentzündung, Fieber) zu melden.

Ethnische Unterschiede:

ACE-Hemmer verursachen bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe häufiger Angioödeme als bei Patienten mit anderer Hautfarbe. Es besteht die Möglichkeit, dass Triveram, das den ACE-Hemmer Perindopril enthält, den Blutdruck bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe weniger senkt als bei Patienten anderer Hautfarbe, möglicherweise weil die Prävalenz eines niedrigen Reninspiegels bei Bluthochdruckpatienten schwarzer Hautfarbe höher ist.

Husten:

Das Auftreten von Husten wurde in Zusammenhang mit ACE-Hemmern beobachtet. Charakteristischerweise ist der Husten nicht produktiv, persistierend und verschwindet nach Absetzen der Therapie. Bei der Differentialdiagnose eines Hustens unter einer Therapie mit Triveram ist ein ACE-Hemmer-induzierter Husten daher in Betracht zu ziehen.

Chirurgischer Eingriff/Anästhesie

Bei Patienten, die einem größeren chirurgischen Eingriff unterzogen werden oder im Rahmen einer Anästhesie mit Arzneimitteln behandelt werden, die eine Blutdrucksenkung bewirken, kann Triveram die Bildung von Angiotensin II infolge einer kompensatorischen Renin-Freisetzung hemmen. Die Behandlung ist daher einen Tag vor dem chirurgischen Eingriff abzusetzen. Eine Hypotonie, die auf einen derartigen Mechanismus zurückgeführt wird, kann durch Volumenexpansion behoben werden.

Hyperkaliämie:

Ein Anstieg des Serumkaliumspiegels wurde bei einigen Patienten, die ACE-Hemmer einschließlich Perindopril einnahmen, beobachtet. Patienten mit Risiko für die Entwicklung einer Hyperkaliämie sind jene mit Niereninsuffizienz, einer Verschlechterung der Nierenfunktion, höherem Alter (> 70 Jahre), Diabetes mellitus, sowie zwischenzeitlichen Vorkommnissen, insbesondere Dehydratation, akuter kardialer Dekompensation, metabolischer Acidose und der gleichzeitigen Anwendung kaliumsparender Diuretika (z.B. Spironolacton, Eplerenon, Triamteren oder Amilorid), Kaliumsupplementen oder kaliumhaltigen Salzersatzmittel; es sind auch jene Patienten betroffen, die andere Arzneimittel einnehmen, die zu einer Erhöhung des Serumkaliumspiegels führen (z.B. Heparin). Die Einnahme von Kaliumsupplementen, kaliumsparenden Diuretika oder kaliumhaltigen Salzersatzmitteln kann, vor allem bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion, zu einem signifikanten Anstieg des Serumkaliumspiegels führen. . Eine Hyperkaliämie kann schwerwiegende, manchmal lebensbedrohliche Arrhythmien verursachen. Wenn die gleichzeitige Anwendung der o.g. Arzneimittel zusammen mit Triveram angemessen erscheint, müssen diese mit Vorsicht angewandt und der

Serumkaliumspiegel häufig kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kombination mit Lithium:

Die Kombination von Lithium mit Arzneimitteln, die Perindopril enthalten, wie beispielsweise Triveram, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS):

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II- Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, hat dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck zu erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sind bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig anzuwenden.

Sonstige Bestandteile:

Triveram enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase- Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Triveram nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin- Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II- Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Es wurden keine Interaktionsstudien mit Triveram und anderen Arzneimitteln durchgeführt, jedoch liegen separate Studien mit Atorvastatin, Perindopril bzw. Amlodipin vor. Die Ergebnisse dieser Studien sind untenstehend aufgeführt.

Arzneimittel, die eine Hyperkaliämie induzieren:

Einige Arzneimittel bzw. therapeutische Klassen können das Risiko für das Auftreten einer Hyperkaliämie erhöhen: Aliskiren, Kaliumsalze, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, NSAR, Heparine, Immunsuppressiva wie Ciclosporin oder Tacrolimus und Trimethoprim. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel erhöht das Risiko für eine Hyperkaliämie.

Kontraindizierte Kombinationen (siehe Abschnitt 4.3):

Inhaltsstoff	***Bekannte Wechselwirkungen mit dem Wirkstoff***	***Art der Wechselwirkung mit dem anderen Wirkstoff***
Perindopril	Aliskiren	Die gleichzeitige Behandlung mit Triveram und Aliskiren ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/ 1.73m^2) wegen des Risikos für Hyperkaliämie, für eine Verschlechterung der Nierenfunktion sowie für einen Anstieg der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität kontraindiziert.
Nicht empfohlene Kombinationen (siehe Abschnitt 4.4):		
Atorvastatin	Starke CYP3A4-Inhibitoren	Atorvastatin wird durch das Cytochrom-P-450-Isoenzym 3A4 (CYP3A4) metabolisiert und ist ein Substrat von Transportproteinen, z.B. dem hepatischen Aufnahme-Transportprotein OATP1B1. Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Hemmstoffe von CYP3A4 oder von Transportproteinen sind, kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und einem erhöhten Myopathierisiko führen. Auch bei der gleichzeitigen Gabe von Atorvastatin zusammen mit anderen Arzneimitteln, die ein Myopathie-induzierendes Potenzial aufweisen, wie etwa Fibrinsäurederivate und Ezetimib, kann das Risiko erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4). Es hat sich gezeigt, dass starke CYP3A4-Hemmer die Konzentration von Atorvastatin deutlich erhöhen. Soweit möglich ist die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Hemmer (z.B. Ciclosporin, Telithromycin, Clarithromycin, Delavirdin, Stiripentol, Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol, Posaconazol und HIV- Protease-

		Inhibitoren einschließlich Ritonavir, Lopinavir, Atazanavir, Indinavir, Darunavir, usw.) zusammen mit Triveram zu vermeiden. In den Fällen, in denen eine gemeinsame Anwendung dieser Arzneimittel mit Triveram unumgänglich ist, ist eine niedrigere Dosis von Atorvastatin in Triveram zu erwägen und es wird eine entsprechende klinische Kontrolle des Patienten empfohlen (siehe Tabelle 1).
Perindopril	Aliskiren	Bei Patienten ohne Diabetes oder Nierenfunktionsstörungen wird die gleichzeitige Anwendung von Triveram und Aliskiren nicht empfohlen.
	Gleichzeitige Therapie mit ACE- Hemmern und Angiotensin- Rezeptor-Antagonisten	In der Literatur wurde davon berichtet, dass bei Patienten mit bekannter Arteriosklerose, Herzinsuffizienz oder Diabetes mit Endorganschädigung die gleichzeitige Behandlung mit ACE-Hemmern, wie dem Perindopril in Triveram, und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten mit einer erhöhten Häufigkeit von Hypotonie, Synkope, Hyperkaliämie und einer Verschlechterung der Nierenfunktion (einschließlich akutes Nierenversagen) verbunden ist, im Vergleich zur alleinigen Anwendung eines Inhibitors des RAAS. Eine duale Blockade (z.B. durch Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten) ist auf bestimmte Einzelfälle mit engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion, des Kalium-Spiegels und des Blutdrucks zu beschränken.
	Estramustin	Es besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten unerwünschter Wirkungen wie z.B. eines angioneurotischen Ödems (Angioödem).
	Lithium	Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium mit ACE-Hemmern wurde über reversible Erhöhungen des Serumlithiumspiegels und Toxizität berichtet. Die gleichzeitige Anwendung von Triveram und Lithium wird nicht empfohlen. Falls diese Kombination jedoch notwendig ist, ist der Lithiumspiegel im Serum sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).
	Kaliumsparende Diuretika (z.B. Triamteren, Amilorid, Eplerenon, Spironolacton), Kaliumsalze	Es ist bekannt, dass diese Arzneimittel eine Hyperkaliämie induzieren (potentiell tödlich), insbesondere in Verbindung mit einer Nierenfunktionsstörung (additive hyperkaliämische Effekte). Die Kombination von Triveram mit diesen Arzneimitteln wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Falls dennoch eine Kombinationstherapie angezeigt ist, muss diese mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung des Serum-Kaliumspiegels erfolgen.
Amlodipin	Dantrolen (Infusion)	Im Tiermodell wurden nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämierisikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln wie Triveram, die Calciumkanalblocker enthalten, bei denjenigen Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.
Atorvastatin/ Amlodipin	Grapefruit oder Grapefruitsaft	Die gleichzeitige Einnahme von Grapefruitsaft in großen Mengen zusammen mit Atorvastatin wird nicht empfohlen (siehe Tabelle 1). Die Anwendung von Triveram, in dem Amlodipin enthalten ist, zusammen mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, da die Bioverfügbarkeit bei manchen Patienten erhöht sein kann, was einen verstärkten blutdrucksenkenden Effekt zur Folge hat.
Kombinationen, bei denen besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind:		

Atorvastatin	Mäßige CYP3A4-Inhibitoren	Mäßige CYP3A4-Hemmer (z.B. Erythromycin, Diltiazem, Verapamil und Fluconazol) können die Plasmakonzentration von Atorvastatin erhöhen (siehe Tabelle 1). Bei Anwendung von Erythromycin zusammen mit Statinen wurde ein erhöhtes Myopathierisiko beobachtet. Es wurden keine Interaktionsstudien zu den Auswirkungen von Amiodaron oder Verapamil auf Atorvastatin durchgeführt. Amiodaron und Verapamil sind bekannte CYP3A4-Hemmstoffe und die gleichzeitige Anwendung mit Atorvastatin kann daher zu einer erhöhten Atorvastatin-Exposition führen. Deshalb ist bei einer gleichzeitigen Gabe mit mäßigen CYP3A4-Hemmern eine niedrigere Maximaldosis des in Triveram enthaltenen Atorvastatin zu erwägen; zusätzlich wird eine entsprechende klinische Kontrolle des Patienten empfohlen. Nach dem Behandlungsbeginn oder einer Dosisanpassung des Hemmstoffes wird eine entsprechende klinische Kontrolle empfohlen.
	CYP3A4-Induktoren	Die gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin mit Induktoren des Cytochrom P450 3A (z.B. Efavirenz, Rifampicin, Johanniskraut) kann zu unterschiedlich starken Verringerungen der Plasmakonzentration von Atorvastatin führen (siehe Tabelle 1). Aufgrund des dualen Interaktionsmechanismus von Rifampicin (Induktor des Cytochrom P450 3Aund Hemmer des hepatozellulären Aufnahmetransporters OATP1B1), wird die zeitgleiche Gabe von Triveram mit Rifampicin empfohlen, da eine verzögerte Anwendung von Atorvastatin nach der Gabe von Rifampicin mit einer ausgeprägten Verringerung der Plasmakonzentration von Atorvastatin verbunden war. Die Auswirkungen von Rifampicin auf die Konzentration von Atorvastatin in den Hepatozyten ist jedoch unbekannt, und für den Fall, dass eine Komedikation nicht vermieden werden kann, müssen die Patienten sorgfältig hinsichtlich der Wirksamkeit überwacht werden.
	Digoxin	Bei gleichzeitiger, mehrmaliger Anwendung von Digoxin und 10 mg Atorvastatin erhöhte sich die Steady-State-Konzentration von Digoxin leicht (siehe Tabelle 2). Patienten, die gleichzeitig Digoxin einnehmen, sind deshalb entsprechend zu überwachen.
	Ezetimib	Die alleinige Anwendung von Ezetimib wird mit dem Auftreten von muskulären Störungen einschließlich Rhabdomyolyse in Verbindung gebracht. Daher kann bei gleichzeitiger Anwendung von Ezetimib und Triveram das Risiko für das Auftreten derartiger Störungen erhöht sein. Es wird eine entsprechende klinische Kontrolle dieser Patienten empfohlen.
	Fusidinsäure	Interaktionsstudien mit Atorvastatin und Fusidinsäure wurden nicht durchgeführt. Nach Markteinführung wurde bei gleichzeitiger Gabe von Atorvastatin und Fusidinsäure, wie auch bei anderen Statinen, muskuläre Störungen einschließlich Rhabdomyolyse berichtet. Der Mechanismus dieser Interaktion ist nicht bekannt. Diese Patienten müssen engmaschig überwacht werden und ein vorübergehendes Aussetzen der Therapie mit Triveram kann angebracht sein.
	Gemfibrozil / Fibrinsäurederivate	Bei Monotherapie mit Fibraten treten gelegentlich muskuläre Störungen einschließlich Rhabdomyolyse auf (siehe Tabelle 1). Bei gleichzeitiger Gabe von Fibrinsäurederivate und Atorvastatin kann das Risiko für das Auftreten derartiger Störungen erhöht sein. Falls eine Komedikation nicht vermieden werden kann, muss die

		niedrigste zum Erreichen des Therapieziels notwendige Atorvastatindosis von Triveram angewendet werden und eine entsprechende Kontrolle des Patienten erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).
	Hemmstoffe von Transportproteinen	Hemmstoffe von Transportproteinen (z.B. Ciclosporin) können die systemische Exposition von Atorvastatin erhöhen (siehe Tabelle 1). Die Auswirkungen einer Hemmung von hepatischen Aufnahmetransportern auf die Konzentration von Atorvastatin in Hepatozyten sind nicht bekannt. Falls eine Komedikation nicht vermieden werden kann, werden eine Dosisreduktion und eine klinische Überwachung hinsichtlich der Wirksamkeit empfohlen.
	Warfarin	In einer klinischen Studie bei Patienten unter einer Dauertherapie mit Warfarin führte die gleichzeitige Anwendung von 80 mg Atorvastatin täglich und Warfarin zu einer geringen (ca. 1,7 Sekunden) Abnahme der Prothrombinzeit während der ersten 4 Behandlungsstage, die innerhalb von 15 Behandlungstagen mit Atorvastatin wieder Normalwerte erreichte. Obwohl nur sehr seltene Fälle klinisch signifikanter Wechselwirkungen mit Antikoagulanzien berichtet wurden, muss die Prothrombinzeit bei Patienten, die Antikoagulanzien vom Coumarin-Typ einnehmen, vor Behandlungsbeginn mit Triveram und während der frühen Therapiephase so häufig bestimmt werden, dass sichergestellt ist, dass keine signifikante Änderung der Prothrombinzeit eintritt. Sobald eine stabile Prothrombinzeit dokumentiert ist, kann sie in den für Patienten unter Antikoagulanzien vom Coumarin- Typ üblichen Abständen kontrolliert werden. Wenn die Dosis des in Triveram enthaltenen Atorvastatin verändert oder die Therapie abgebrochen wird, ist die gleiche Vorgehensweise zu wählen. Bei Patienten ohne Antikoagulanzientherapie wurde Atorvastatin nicht mit Blutungen oder Veränderungen der Prothrombinzeit in Verbindung gebracht.
Perindopril	Antidiabetika (Insulin, orale hypoglykämische Stoffe)	Epidemiologische Studien lassen vermuten, dass die gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und Antidiabetika (Insulin, orale hypoglykämische Stoffe) eine gesteigerte Blutzuckersenkung mit Risiko einer Hypoglykämie verursachen kann. Dieses Phänomen schien während der ersten Wochen einer Kombinationstherapie und bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eher aufzutreten. Während des ersten Behandlungsmonats müssen engmaschige Blutzuckerkontrollen erfolgen.
	Baclofen	Verstärkung der antihypertensiven Wirkung. Überwachung des Blutdrucks sowie ggf. Dosisanpassung des Antihypertensivums.
	Nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) (inkl. ASS ≥ 3 g/Tag)	Die gleichzeitige Gabe von ACE-Hemmern und nichtsteroidalen Antirheumatika (d.h. Acetylsalicylsäure in antiphlogistischer Dosierung, COX-2-Hemmer und nichtselektive NSAR) kann die antihypertensive Wirkung reduzieren. Die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern und NSAR kann das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens und eines erhöhten Kaliumspiegels im Serum steigern, insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Einschränkung der Nierenfunktion. Die Kombination von Triveram mit NSARs ist daher vor allem bei älteren Patienten nur mit Vorsicht anzuwenden. Die Patienten müssen adäquat hydratisiert sein und die

		Nierenfunktion sollte nach Beginn der Kombinationstherapie sowie danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.
Amlodipin	CYP3A4-Inhibitoren	Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Protease- Inhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei älteren Patienten ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle und eine Dosisanpassung notwendig werden.
	CYP3A4-Induktoren	Es liegen keine Daten über die Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin, Johanniskraut) könnte zu niedrigeren Amlodipin- Plasmaspiegeln führen. Die gleichzeitige Anwendung von Triveram und CYP3A4-Induktoren hat mit Vorsicht zu erfolgen.
Kombinationen, bei denen gewisse Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind:		
Atorvastatin	Colchicin	Obwohl keine Studien mit Atorvastatin und Colchicin durchgeführt wurden, sind Fälle von Myopathie bekannt, bei denen Atorvastatin gleichzeitig mit Colchicin verabreicht wurde. Atorvastatin und Colchicin dürfen nur mit Vorsicht gleichzeitig verordnet werden.
	Colestipol	Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten waren bei gleichzeitiger Anwendung von Colestipol und Atorvastatin erniedrigt (um ca. 25%). Die Lipid-Wirkung war jedoch bei gleichzeitiger Anwendung von Atorvastatin und Colestipol größer als bei alleiniger Gabe des jeweiligen Arzneimittels.
	Orale Kontrazeptiva	Die gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin und oralen Kontrazeptiva führte zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Norethisteron und Ethinylestradiol (siehe Tabelle 2).
Perindopril	Gliptine (Linagliptin, Saxagliptin, Sitagliptin, Vildagliptin)	Bei Patienten, die gleichzeitig einen ACE-Hemmer erhalten, besteht aufgrund der durch das Gliptin reduzierten Aktivität der Dipeptidylpeptidase 4 (DPP 4) ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Angioödems.
	Sympathomimetika	Sympathomimetika können den antihypertensiven Effekt von ACE-Hemmern abschwächen.
	Trizyklische Antidepressiva/ Antipsychotika/ Anästhetika	Die gleichzeitige Anwendung bestimmter Anästhetika, trizyklischer Antidepressiva und Antipsychotika mit ACE-Hemmern kann eine weitere Blutdrucksenkung verursachen (siehe Abschnitt 4.4).
	Gold	Nitritähnliche Reaktionen (die Symptome beinhalten Gesichtsrötung, Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie) wurden in seltenen Fällen bei Patienten berichtet, die mit injizierbarem Gold (Natriumaurothiomalat) bei gleichzeitiger Therapie mit ACE-Hemmern einschließlich Perindopril behandelt wurden.
Amlodipin	Digoxin, Atorvastatin, Warfarin oder Cyclosporin	In klinischen Interaktionsstudien wurde die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, Warfarin oder Cyclosporin durch Amlodipin nicht beeinflusst.
Perindopril / Amlodipin	Antihypertensiva und Vasodilatatoren	Eine gleichzeitige Anwendung dieser Stoffe kann den blutdrucksenkenden Effekt von Triveram verstärken. Die gleichzeitige Anwendung von Nitroglycerin und anderen Nitraten oder anderen Vasodilatatoren kann zu einem weiteren Absinken des Blutdrucks führen.

Tabelle 1. Auswirkung gleichzeitig angewendeter Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin

Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel und Dosierung	***Atorvastatin***		
	Dosis	***Verände-***	***Klinische Empfehlungen#***

		rung der AUC&	
Tipranavir 500 mg zweimal täglich/ Ritonavir 200 mg zweimal täglich, 8 Tage (Tag 14 bis 21)	40 mg an Tag 1, 10 mg an Tag 20	↑ 9,4-fach	Falls eine Komedikation mit Atorvastatin notwendig ist, 10 mg/Tag Atorvastatin nicht überschreiten. Eine klinische Überwachung dieser Patienten wird empfohlen.
Telaprevir 750 mg alle 8 Stunden, 10 Tage	20 mg als Einmalgabe	↑ 7,9-fach	
Ciclosporin 5,2 mg/kg/Tag, stabile Dosis	10 mg einmal täglich, über 28 Tage	↑ 8,7-fach	
Lopinavir 400 mg zweimal täglich/ Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 14 Tage	20 mg einmal täglich, über 4 Tage	↑ 5,9-fach	Falls eine Komedikation mit Atorvastatin notwendig ist, wird eine niedrigere Atorvastatin-Erhaltungsdosis empfohlen. Bei höheren Atorvastatin-Dosen als 20 mg wird eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Clarithromycin 500 mg zweimal täglich, 9 Tage	80 mg einmal täglich, über 8 Tage	↑ 4,4-fach	
Saquinavir 400 mg zweimal täglich/ Ritonavir (300 mg zweimal täglich von Tag 5 bis 7, Erhöhung auf 400 mg zweimal täglich an Tag 8), Tag 4 bis 18, jeweils 30 Minuten nach der Atorvastatin-Gabe	40 mg einmal täglich, über 4 Tage	↑ 3,9-fach	Falls eine Komedikation mit Atorvastatin notwendig ist, wird eine niedrigere Atorvastatin-Erhaltungsdosis empfohlen. Bei höheren Atorvastatin-Dosen als 40 mg wird eine klinische Überwachung empfohlen.
Darunavir 300 mg zweimal täglich/ Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 9 Tage	10 mg einmal täglich, über 4 Tage	↑ 3,3-fach	
Itraconazol 200 mg einmal täglich, 4 Tage	40 mg als Einmalgabe	↑ 3,3-fach	
Fosamprenavir 700 mg zweimal täglich/ Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich, über 4 Tage	↑ 2,5-fach	
Fosamprenavir 1400 mg zweimal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich, über 4 Tage	↑ 2,3-fach	
Nelfinavir 1250 mg zweimal täglich, 14 Tage	10 mg einmal täglich, über 28 Tage	↑ 1,7-fach^	Keine besonderen Empfehlungen.
Grapefruitsaft, 240 ml einmal täglich*	40 mg als Einmalgabe	↑ 37%	Gleichzeitige Einnahme großer Mengen Grapefruitsaft und Atorvastatin wird nicht empfohlen.
Diltiazem 240 mg einmal täglich, 28 Tage	40 mg als Einmalgabe	↑ 51%^	Nach Therapiebeginn oder Dosisanpassung von Diltiazem wird eine geeignete klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Erythromycin 500 mg viermal täglich, 7 Tage	10 mg als Einmalgabe	↑ 33%^	Es werden eine niedrigere Maximaldosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Amlodipin 10 mg als Einmalgabe	80 mg als Einmalgabe	↑ 18%	Keine besonderen Empfehlungen.
Cimetidin 300 mg viermal täglich, 2 Wochen	10 mg einmal täglich, über 4 Wochen	↓ weniger als 1%^	Keine besonderen Empfehlungen.
Antazidsuspension aus Magnesium- und Aluminiumhydroxid, 30 ml viermal täglich, 2 Wochen	10 mg einmal täglich, über 4 Wochen	↓ 35%^	Keine besonderen Empfehlungen.
Efavirenz 600 mg einmal täglich, 14 Tage	10 mg über 3 Tage	↓ 41%	Keine besonderen Empfehlungen.
Rifampin 600 mg einmal täglich, 7 Tage (gleichzeitige Verabreichung)	40 mg als Einmalgabe	↑ 30%	Falls eine Komedikation nicht zu vermeiden ist, wird eine zeitgleiche Verabreichung von Atorvastatin zusammen mit Rifampicin unter klinischer Kon-
Rifampin 600 mg einmal täglich, 5 Tage (getrennte Verabreichung)	40 mg als Einmalgabe	↓ 80%	

			trolle empfohlen.
Gemfibrozil 600 mg zweimal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	↑ 35%	Es werden eine niedrigere Initialdosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Fenofibrat 160 mg einmal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	↑ 3%	Es werden eine niedrigere Initialdosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen.
Boceprevir 800 mg dreimal täglich, 7 Tage	40 mg als Einmalgabe	↑ 2,3-fach	Es werden eine niedrigere Initialdosis und eine klinische Überwachung dieser Patienten empfohlen. Die Atorvastatin-Dosis darf bei gleichzeitiger Gabe von Boceprevir 20 mg täglich nicht überschreiten.

Anstieg = "↑",
Abnahme = "↓"

& Die Angaben zur x-fachen Veränderung stellen ein einfaches Verhältnis zwischen der Komedikation und der Anwendung von Atorvastatin alleine dar (z.B. 1-fach = keine Veränderung). Die Angaben in % zeigen den prozentualen Unterschied in Bezug auf die Anwendung von Atorvastatin alleine (z.B. 0% = keine Veränderung).

Zur klinischen Signifikanz siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.

* Enthält einen oder mehrere Inhaltsstoffe, die CYP3A4 hemmen und kann die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen. Ein Glas Grapefruitsaft (240 ml) führte darüber hinaus zu einer 20,4%igen Abnahme der AUC des aktiven Orthohydroxy-Metaboliten. Große Mengen Grapefruitsaft (mehr als 1,2 Liter täglich über 5 Tage) erhöhten die AUC von Atorvastatin um das 2,5-Fache sowie die AUC der aktiven Bestandteile (Atorvastatin und Metaboliten).

^ Gesamte Aktivität der Atorvastatin-Äquivalenz.

Tabelle 2. Auswirkungen von Atorvastatin auf die Pharmakokinetik von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln

Atorvastatin und Dosierung	***Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel***		
	Arzneimittel und Dosierung (mg)	***Veränderung der AUC&***	***Klinische Empfehlungen***
80 mg einmal täglich über 10 Tage	Digoxin, 0,25 mg einmal täglich, 20 Tage	↑ 15%	Patienten, die Digoxin einnehmen, sind in geeigneter Weise zu überwachen.
40 mg einmal täglich über 22 Tage	Orale Kontrazeptive einmal täglich 2 Monate Norethindron 1 mg Ethinylestradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Keine besonderen Empfehlungen.
80 mg einmal täglich über 15 Tage	*Phenazon, 600 mg als Einmalgabe	↑ 3%	Keine besonderen Empfehlungen.
10 mg als Einmalgabe	Tipranavir 500 mg zweimal täglich/ Ritonavir 200 mg zweimal täglich, 7 Tage	Keine Veränderung.	Keine besonderen Empfehlungen.
10 mg einmal täglich über 4 Tage	Fosamprenavir 1400 mg zweimal täglich, 14 Tage	↓ 27%	Keine besonderen Empfehlungen.
10 mg einmal täglich über 4 Tage	Fosamprenavir 700 mg zweimal täglich/ Ritonavir 100 mg zweimal täglich, 14 Tage	Keine Veränderung	Keine besonderen Empfehlungen.

Anstieg = "↑",
Abnahme = "↓"

& Die Angaben der Veränderung in % zeigen den prozentualen Unterschied in Bezug auf die Anwendung von Atorvastatin alleine (z.B. 0% = keine Veränderung)

* Bei gleichzeitiger Mehrfachgabe von Atorvastatin und Phenazon zeigten sich nur geringe oder nicht erkennbare Auswirkungen auf die Clearance von Phenazon.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Triveram ist während der Schwangerschaft und der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Frauen im gebärfähigen Alter
Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Therapie mit Triveram geeignete Verhütungsmaßnahmen anwenden (siehe Abschnitt 4.3).
Schwangerschaft
Atorvastatin
Die Sicherheit in der Schwangerschaft ist bisher nicht belegt. Bei schwangeren Frauen wurden keine kontrollierten klinischen Studien mit Atorvastatin durchgeführt. In seltenen Fällen wurde von kongenitalen Anomalien nach intrauteriner Exposition mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren berichtet. In tierexperimentellen Studien hat sich eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).
Eine Behandlung der Mutter mit Atorvastatin kann beim Fötus die Konzentration von Mevalonat, einer Vorstufe der Cholesterinbiosynthese, verringern. Atherosklerose ist ein chronischer Prozess und das übliche Absetzen einer lipidsenkenden Therapie während der Schwangerschaft sollte nur einen geringen Einfluss auf das Langzeitrisiko einer primären Hypercholesterinmämie haben.
Deshalb darf Atorvastatin von schwangeren Frauen sowie von Frauen, die schwanger werden möchten oder glauben, schwanger zu sein, nicht angewendet werden. Für den Zeitraum der Schwangerschaft oder bis bekannt ist, dass keine Schwangerschaft vorliegt, muss die Therapie mit Atorvastatin abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).
Perindopril
Die Anwendung von ACE-Hemmern wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen. Die Anwendung von ACE-Hemmern ist während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, müssen auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit ACE-Hemmern unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.
Es ist bekannt, dass eine Therapie mit ACE-Hemmern während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters beim Menschen feto-toxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) auslöst (siehe Abschnitt 5.3). Im Falle einer Exposition mit ACE- Hemmern ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen. Säuglinge, deren Mütter ACE-Hemmer eingenommen haben, müssen engmaschig auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).
Amlodipin
Die Sicherheit von Amlodipin in der Schwangerschaft ist nicht erwiesen.
Tierexperimentelle Studien haben bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).
Stillzeit
Atorvastatin
Es ist nicht bekannt, ob Atorvastatin oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übertreten. Bei Ratten wurden in der Milch ähnliche Konzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten wie im Plasma gemessen (siehe Abschnitt 5.3). Wegen der Gefahr schwerer Nebenwirkungen dürfen Frauen, die Atorvastatin einnehmen, ihre Säuglinge nicht stillen. Atorvastatin ist in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Perindopril
Da keine Informationen zur Anwendung von Perindopril in der Stillzeit vorliegen, wird die Anwendung von Perindopril nicht empfohlen. Eine alternative Therapie mit einem besser etablierten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.
Amlodipin
Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin in die Muttermilch übergeht.
Fertilität
Atorvastatin
In tierexperimentellen Studien hatte Atorvastatin keinen Einfluss auf die Fruchtbarkeit von männlichen oder weiblichen Tieren (siehe Abschnitt 5.3).
Perindopril
Es gab keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit oder die Fruchtbarkeit.
Amlodipin
Bei einigen Patienten, die mit Calciumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten im Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Nebenwirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zur Auswirkung von Triveram auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

– Atorvastatin hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.
– Perindopril hat keinen direkten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, aber bei bestimmten Patienten können im Zusammenhang mit dem Absinken des Blutdrucks individuelle Reaktionen auftreten, vor allem zu Beginn der Behandlung oder bei Kombination mit anderen blutdrucksenkenden Arzneimitteln.
– Amlodipin kann einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Falls Patienten unter Amlodipin unter Schwindel, Kopfschmerzen, Ermüdung oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein.

Demzufolge kann die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei Patienten, die Triveram einnehmen, beeinträchtigt sein. Vorsicht ist hier angezeigt, insbesondere zu Beginn der Behandlung.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit Atorvastatin, Perindopril und Amlodipin, wenn einzeln gegeben, schließen ein: Nasopharyngitis, allergische Reaktionen, Hyperglykämie, Kopfschmerzen, pharyngolaryngeale Schmerzen, Epistaxis, Verstopfung, Blähungen, Dyspepsie, Übelkeit, Diarrhoe, Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelspasmen, Schwellungen der Gelenke, Rückenschmerzen, anomale Leberfunktionstests, erhöhte Kreatinkinase im Blut, Schläfrigkeit, Schwindel, Palpitationen, Hitzegefühl, Abdominalschmerzen, periphere Ödeme, Ermüdung, Parästhesien, Sehstörungen, Tinnitus, Hypotonie, Husten, Dyspnoe, Erbrechen, Geschmacksstörungen, Ausschlag, Pruritus, Muskelkrämpfe, Asthenie.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden unter der Behandlung mit Atorvastatin, Perindopril und Amlodipin, einzeln gegeben, beobachtet und sind nach der MedDRA-Klassifikation nach Systemorganklasse und nach folgenden Häufigkeiten geordnet:

Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	***Nebenwirkung***	***Häufigkeit***		
		Atorvastatin	***Perindopril***	***Amlodipin***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	Häufig	-	-
	Rhinitis	-	Sehr selten	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie	Selten	Sehr selten	Sehr selten
	Leukopenie/Neutropenie	-	Sehr selten	Sehr selten
	Eosinophilie	-	Gelegentlich *	-
	Agranulozytose oder Panzytopenie	-	Sehr selten	-
	hämolytische Anämie bei Patienten mit kongenitalem G6PD-Mangel	-	Sehr selten	-
	Hämoglobin erniedrigt, Hämatokrit erniedrigt	-	Sehr selten	-
Erkrankungen des Immunsystems	allergische Reaktionen	Häufig	-	Sehr selten
	Anaphylaxie	Sehr selten	-	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie	Häufig	-	Sehr selten
	Hypoglykämie	Gelegentlich	Gelegentlich *	-
	Hyponatriämie	-	Gelegentlich *	-
	Hyperkaliämie, reversible nach Absetzen (siehe Abschnitt 4.4)	-	Gelegentlich *	-
	Anorexie	Gelegentlich	-	-
Psychische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Gelegentlich	-	Gelegentlich
	Stimmungsschwankungen	-	Gelegentlich	Gelegentlich
	Schlafstörungen	-	Gelegentlich	-
	Depression	-	-	Gelegentlich
	Albträume	Gelegentlich	-	-
	Verwirrtheit	-	Sehr selten	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schläfrigkeit	-	Gelegentlich *	Häufig
	Schwindelgefühl	Gelegentlich	Häufig	Häufig

	Kopfschmerzen	Häufig	Häufig	Häufig
	Tremor	-	-	Gelegentlich
	Geschmacksstörungen	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich
	Synkope	-	Gelegentlich *	Gelegentlich
	Hypästhesie	Gelegentlich	-	Gelegentlich
	Parästhesie	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich
	Vertigo	-	Häufig	-
	erhöhter Muskeltonus	-	-	Sehr selten
	periphere Neuropathie	Selten	-	Sehr selten
	Amnesie	Gelegentlich	-	-
Augenerkrankungen	Sehstörungen	Selten	Häufig	Gelegentlich
	verschwommenes Sehen	Gelegentlich	-	-
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich
	Hörverlust	Sehr selten	-	-
Herzerkrankungen	Myokardinfarkt als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	-	Sehr selten	Sehr selten
	Angina pectoris (siehe Abschnitt 4.4)	-	Sehr selten	-
	Arrhythmie	-	Sehr selten	Sehr selten
	Tachycardie	-	Gelegentlich *	-
	Palpitationen	-	Gelegentlich *	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypotonie (und Folgeerscheinungen einer Hypotonie)	-	Häufig	Gelegentlich
	Vaskulitis	-	Gelegentlich *	Sehr selten
	Schlaganfall, möglicherweise als Folgeerscheinung einer übermäßigen Hypotonie bei Hochrisikopatienten (siehe Abschnitt 4.4)	-	Sehr selten	-
	Hitzegefühl	-	-	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pharyngolarygealschmerzen	Häufig	-	-
	Epistaxis	Häufig	-	-
	Husten	-	Häufig	Sehr selten
	Dyspnoe	-	Häufig	Gelegentlich
	Bronchospasmen	-	Gelegentlich	-
	eosinophile Pneumonie	-	Sehr selten	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Häufig	Häufig	Häufig
	Erbrechen	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich
	Ober- und Unterbauchschmerzen	Gelegentlich	Häufig	Häufig
	Dyspepsie	Häufig	Häufig	Gelegentlich
	Diarrhoe	Häufig	Häufig	-
	Verstopfung	Häufig	Häufig	-
	Mundtrockenheit	-	Gelegentlich	Gelegentlich
	Pankreatitis	Gelegentlich	Sehr selten	Sehr selten
	Gastritis	-	-	Sehr selten
	Zahnfleischhyperplasie	-	-	Sehr selten
	veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschließlich Diarrhoe und Verstopfung)	-	-	Gelegentlich
	Aufstoßen	Gelegentlich	-	-
	Flatulenz	Häufig	-	-
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis, entweder zytolytisch oder cholestatisch (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich	Sehr selten	Sehr selten
	Gelbsucht	-	-	Sehr selten
	Cholestase	Selten	-	-

	Leberversagen	Sehr selten	-	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich
	Pruritus	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich
	Urtikaria	Gelegentlich	Gelegentlich	Sehr selten
	Purpura	-	-	Gelegentlich
	Hautverfärbungen	-	-	Gelegentlich
	Hyperhidrose	-	Gelegentlich	Gelegentlich
	Exanthem	-	-	Gelegentlich
	Alopezie	Gelegentlich	-	Gelegentlich
	Angiödem (siehe Abschnitt 4.4)	Selten	Gelegentlich	Sehr selten
	Exfoliative Dermatitis	-	-	Sehr selten
	Pemphigoid	-	Gelegentlich *	-
	Stevens-Johnson-Syndrom	Selten	-	Sehr selten
	Lichtempfindlichkeitsreaktionen	-	Gelegentlich *	Sehr selten
	toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Selten	-	-
	Erythema multiforme	Selten	Sehr selten	Sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelenkschwellungen	Häufig	-	-
	Knöchelschwellungen	-	-	Häufig
	Schmerzen in den Extremitäten	Häufig	-	-
	Arthralgie	Häufig	Gelegentlich *	Gelegentlich
	Muskelspasmen	Häufig	-	-
	Myalgie	Häufig	Gelegentlich *	Gelegentlich
	Muskelkrämpfe	-	Häufig	Gelegentlich
	Rückenschmerzen	Häufig	-	Gelegentlich
	Nackenschmerzen	Gelegentlich	-	-
	Muskelermüdung	Gelegentlich	-	-
	Myopathie	Selten	-	-
	Myositis	Selten	-	-
	Rhabdomyolyse	Selten	-	-
	Tendopathie (manchmal verkompliziert durch eine Sehnenruptur)	Selten	-	-
	immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt	-	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Störungen beim Wasserlassen	-	-	Gelegentlich
	Nykturie	-	-	Gelegentlich
	Pollakisurie	-	-	Gelegentlich
	Niereninsuffizienz	-	Gelegentlich	-
	akutes Nierenversagen	-	Sehr selten	-
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Impotenz/erektile Dysfunktion	-	Gelegentlich	Gelegentlich
	Gynäkomastie	Sehr selten	-	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich
	Ermüdung	Gelegentlich	-	Häufig
	Thoraxschmerzen	Gelegentlich	Gelegentlich *	Gelegentlich
	Schmerzen	-	-	Gelegentlich
	Unwohlsein	Gelegentlich	Gelegentlich *	Gelegentlich
	periphere Ödeme	Gelegentlich	Gelegentlich *	Häufig
	Fieber	Gelegentlich	Gelegentlich *	-
Untersuchungen	Blutharnstoff erhöht	-	Gelegentlich *	-
	Kreatinin im Blut erhöht	-	Gelegentlich *	-
	Leberenzymwerte erhöht	-	Selten	Sehr selten**
	Bilirubin im Blut erhöht	-	Selten	-
	Gewichtszunahme	Gelegentlich	-	Gelegentlich
	positiver Test auf weiße Blut-	Gelegentlich	-	-

	zellen im Urin			
	Gewichtsverminderung	-	-	Gelegentlich
	anomale Leberfunktionstests	Häufig	-	-
	Kreatinkinase im Blut erhöht	Häufig	-	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Stürze	-	Gelegentlich *	-

* Die Häufigkeit für unerwünschte Ereignisse aus Spontanberichten wurde anhand von Daten aus klinischen Studien berechnet.

** Meist konsistent mit Cholestase.

Unter Amlodipin wurden vereinzelte Fälle eines extrapyramidalen Syndroms berichtet.

Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wurde bei Patienten, die mit Atorvastatin behandelt wurden, ein Anstieg der Serumtransaminasen beobachtet. Diese Veränderungen waren normalerweise geringfügig und vorübergehend und führten nicht zu einer Behandlungsunterbrechung. Klinisch relevante Erhöhungen (um mehr als das 3-Fache des oberen Normwerts) der Serumtransaminasen traten bei 0,8% der Patienten unter Atorvastatin auf. Diese Erhöhungen waren dosisabhängig und bei allen Patienten reversibel.

Erhöhte Kreatinkinase (CK)-Konzentrationen im Serum, die über dem 3-Fachen des oberen Normwertes lagen, traten bei 2,5% der Patienten unter Atorvastatin-Therapie auf, ähnlich wie bei anderen HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren in klinischen Studien. Werte über dem 10-Fachen des oberen Normwertes traten bei 0,4% der mit Atorvastatin behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

Folgende Nebenwirkungen wurden unter manchen Statinen berichtet:

– sexuelle Funktionsstörung
– Depressionen
– In Ausnahmefällen und besonders bei Langzeittherapie eine interstitielle Lungenkrankheit (siehe Abschnitt 4.4)
– Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, erhöhte Triglyceridwerte, Hypertonie in der Anamnese).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Information zur Überdosierung von Triveram beim Menschen.

Atorvastatin:

Symptome und deren Behandlung

Eine spezielle Behandlung bei Überdosierung von Atorvastatin ist nicht verfügbar. Bei Überdosierung ist der Patient symptomatisch zu behandeln und die erforderlichen Unterstützungsmaßnahmen sind zu ergreifen. Leberfunktionstests sind durchzuführen und die CK-Werte im Serum sind zu überprüfen. Da Atorvastatin zu einem hohen Anteil an Plasmaproteine gebunden wird, lässt eine Hämodialyse keine signifikante Beschleunigung der Atorvastatin-Clearance erwarten.

Perindopril:

Symptome:

Zu den Symptomen, die mit einer Überdosierung von ACE-Hemmern in Verbindung gebracht werden, zählen Hypotonie, Kreislaufschock, Elektrolytstörungen, Nierenversagen, Hyperventilation, Tachykardie, Palpitationen, Bradykardie, Schwindelgefühl, Angst, und Husten.

Behandlung:

Die empfohlene Behandlung bei Überdosierung ist die intravenöse Infusion einer 0,9%igen (9 mg/ml) Natriumchlorid-Lösung. Bei auftretender Hypotonie ist der Patient in Schocklage zu bringen. Sofern verfügbar, kann eine Behandlung mit Angiotensin II Infusion und/oder intravenösen Katecholaminen auch in Betracht gezogen werden. Perindopril kann durch Hämodialyse aus dem Blutkreislauf entfernt werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine Schrittmacher-Therapie ist bei therapieresistenter Bradykardie angezeigt. Vitalzeichen, Serumelektrolyte- und Kreatinin-Konzentrationen sind kontinuierlich zu überwachen.

Amlodipin:

Es liegt nur begrenzte Erfahrung hinsichtlich einer absichtlichen Überdosierung beim Menschen vor.
Symptome:
Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine schwerwiegende Überdosierung zu einer ausgeprägten peripheren Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Ausgeprägte und wahrscheinlich anhaltende systemische Hypotonie, bis zum Schock, der auch tödlich sein kann, wurde berichtet.
Behandlung:
Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Überdosis Amlodipin bedarf es aktiver Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten sowie Überwachung der Flüssigkeitsbilanz und der Urinausscheidung. Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor nützlich sein, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann zur Aufhebung der Effekte der Calciumkanalblockade von Nutzen sein.
In einigen Fällen kann eine Magenspülung sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu 2 Stunden nach Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorptionsrate von Amlodipin reduziert wird.
Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse nicht erfolgversprechend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen, HMG-CoA- Reduktase-Inhibitoren, andere Kombinationen,
ATC-Code: C10BX
Wirkmechanismus:
Atorvastatin
Atorvastatin ist ein selektiver, kompetitiver Hemmstoff der HMG-CoA-Reduktase. Dieses Enzym katalysiert geschwindigkeitsbestimmend die Umwandlung von 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl- Coenzym-A zu Mevalonat, dem Vorläufer von Sterolen einschließlich des Cholesterins. In der Leber werden Triglyceride und Cholesterin in Very-Low-Density-Lipoproteine (VLDL) eingebaut und zum weiteren Transport in periphere Gewebe an das Plasma abgegeben. Low-Density-Lipoproteine (LDL) entstehen aus VLDL und werden vorwiegend durch den Rezeptor mit hoher Affinität für LDL (LDL- Rezeptor) abgebaut.
Perindopril
Perindopril ist ein Hemmstoff des Enzyms, welches Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt (Angiotensin Converting Enzym - ACE). Das Konversionsenzym, oder Kinase, ist eine Exopeptidase, die sowohl Angiotensin I in das vasokonstriktorische Angiotensin II, als auch den Vasodilatator Bradykinin in ein inaktives Heptapeptid umwandelt. Die Hemmung von ACE resultiert in einer Reduktion von Angiotensin II im Plasma, welche zu einer gesteigerten Plasma-Reninaktivität führt (durch Hemmung des negativen Feedbacks der Reninfreisetzung) und zu einer verminderten Sekretion von Aldosteron. Da ACE Bradykinin inaktiviert, führt eine Hemmung von ACE ebenfalls zu einer gesteigerten Aktivität zirkulierender und lokaler Kallikrein-Kinin-Systeme (und damit zu einer Aktivierung des Prostaglandinsystems). Es ist möglich, dass dieser Mechanismus zur blutdrucksenkenden Wirksamkeit von ACE-Hemmern beiträgt und zum Teil für gewisse Nebenwirkungen (z.B. Husten) verantwortlich ist.
Perindopril ist über seinen aktiven Metaboliten Perindoprilat wirksam. Die anderen Metaboliten zeigen in vitro keine Hemmung der ACE-Aktivität.
Amlodipin
Amlodipin ist ein Calciumionen-Einstrom-Hemmer vom Dihydropyridin-Typ (Blocker der langsamen Kanäle, Calciumionenantagonist), der den transmembranen Einstrom von Calciumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt.
Pharmakodynamische Effekte:
Atorvastatin
Atorvastatin senkt die Konzentration von Plasmacholesterin und Lipoproteinen im Serum durch Hemmung der HMG-CoA-Reduktase und demzufolge der Cholesterinbiosynthese in der Leber und erhöht die Anzahl der hepatischen LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche, wodurch die Aufnahme und der Abbau von LDL beschleunigt werden.
Atorvastatin senkt die LDL-Produktion und die Anzahl der LDL-Partikel. Atorvastatin bewirkt einen tiefgreifenden und anhaltenden Anstieg der LDL-Rezeptor-Aktivität, verbunden mit einer günstigen Veränderung in der Qualität der zirkulierenden LDL-Partikel. Atorvastatin bewirkt eine Reduktion von LDL-Cholesterin bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterolämie, einer Patientenpopulation, die üblicherweise nicht auf lipidsenkende Arzneimittel angesprochen hat.
Perindopril
Hypertonie:
Perindopril ist in allen Schweregraden der Hypertonie wirksam: leicht, mittel, schwer; eine Reduktion des

systolischen und diastolischen Blutdrucks wird sowohl im Liegen als auch im Stehen beobachtet.
Perindopril senkt den peripheren Gefäßwiderstand und dadurch den Blutdruck. Infolgedessen steigt die periphere Durchblutung an, jedoch ohne Effekt auf die Herzfrequenz.
In der Regel steigt der renale Blutfluss an, während die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) normalerweise unverändert bleibt.

Herzinsuffizienz:

Perindopril reduziert die Herzarbeit durch Senkung der Vorlast und Nachlast.

Amlodipin

Der Mechanismus der blutdrucksenkenden Wirkung von Amlodipin beruht auf der direkten relaxierenden Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur. Die genaue Wirkungsweise, durch die Amlodipin antianginös wirkt, ist noch nicht vollständig bekannt, es verringert die totale ischämische Last jedoch durch folgende zwei Wirkungen:

1) Amlodipin erweitert die peripheren Arteriolen und damit wird der totale periphere Widerstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss, gesenkt. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.
2) Wahrscheinlich bewirkt Amlodipin auch eine Dilatation von koronaren Hauptarterien und Arteriolen, sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen. Durch diese Dilatation wird die myokardiale Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal- oder vasospastische Angina) verstärkt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit:

Triveram wurde nicht bezüglich Morbidität und Mortalität untersucht.

Atorvastatin

In einer Dosis-Wirkungs-Studie konnte gezeigt werden, dass Atorvastatin zu einer Erniedrigung der Konzentration von Gesamtcholesterin (um 30 bis 46%), LDL-Cholesterin (um 41 bis 61%), Apolipoprotein B (um 34 bis 50%) und Triglyceriden (um 14 bis 33%) führt und gleichzeitig in variablem Ausmaß die Konzentrationen von HDL-Cholesterin und Apolipoprotein-A-1 erhöht. Diese Ergebnisse treffen in gleichem Maß auf Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterolämie, nicht familiären Formen der Hypercholesterinämie sowie Gemischter Hyperlipidämie einschließlich Patienten mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus zu.
Die Senkung des Gesamtcholesterins, LDL-Cholesterins und Apolipoproteins B zeigte nachweislich eine Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse sowie der kardiovaskulären Mortalität.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

In eine offene multizentrische Compassionate-Use-Studie über 8 Wochen mit einer optionalen Verlängerungsphase von variabler Dauer wurden 335 Patienten eingeschlossen. Bei 89 dieser Patienten wurde eine homozygote familiäre Hypercholesterolämie diagnostiziert. Die durchschnittliche prozentuale Senkung des LDL-Cholesterins belief sich bei diesen 89 Patienten auf ca. 20%. Atorvastatin wurde in Dosen bis zu 80 mg pro Tag verabreicht.

Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen

ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) ist eine internationale randomisierte Studie mit einem 2x2 faktoriellem Design. In ASCOT sollten die Effekte zweier antihypertensiver Behandlungsregime bei 19.257 Patienten (Blood Pressure Lowering Arm – ASCOT-BPLA) sowie bei 10.305 Patienten die Wirkung einer zusätzlichen Gabe von 10 mg Atorvastatin, im Vergleich zu Placebo, (Lipid Lowering Arm – ADCOT-LLA) bezüglich nicht-tödlicher und tödlicher koronarer Ereignisse untersucht werden.
Die Wirkung von Atorvastatin auf tödliche und nicht-tödliche koronare Ereignisse wurde bei Hypertonikern im Alter von 40 bis 79 Jahren ohne vorausgegangenen Myokardinfarkt oder vorangegangene Behandlung wegen Angina pectoris und mit einer Gesamtcholesterinkonzentration ≤ 6,5 mmol/l (251 mg/dl) untersucht. Alle Patienten hatten mindestens drei der vorab definierten kardiovaskulären Risikofaktoren: männliches Geschlecht, Alter ≥ 55 Jahre, Rauchen, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit bei einem Verwandten 1. Grades, Quotient aus Gesamtcholesterinkonzentration : HDL-Cholesterin > 6, periphere Gefäßkrankheit, linksventrikuläre Hypertrophie, zerebrovaskuläre Ereignisse in der Anamnese, spezifische EKG-Veränderungen, Proteinurie/Albuminurie.
Die Patienten erhielten eine antihypertensive Therapie, entweder mit Amlodipin oder mit Atenolol. Um den Zielblutdruck zu erreichen (< 140/90 mmHg bei Nicht-Diabetikern, < 130/80 mmHg bei Diabetikern) konnte in der Amlodipin-Gruppe zusätzlich Perindopril gegeben werden und in der Atenolol-Gruppe Bendroflumethiazid.
Die Patienten erhielten eine antihypertensive Therapie (entweder auf der Basis von Amlodipin oder Atenolol) und entweder 10 mg Atorvastatin täglich (n=5168) oder Placebo (n=5137).
Unter der Kombination von Atorvastatin und Amlodipin wurde der primäre Endpunkt (koronare Herzkrankheit mit tödlichem Ausgang sowie nicht-tödlicher Myokardinfarkt) signifikant um 53% (95% CI [0,31; 0,69], p<0,0001) im Vergleich Placebo-/Amlodipin-Arm und um 39% (95% CI [0,08; 0,59], p<0,016) im Vergleich zum Atorvastatin-/Atenolol-Arm verringert.
In einer Post-hoc-Analyse einer Subgruppe der ASCOT-LLA-Studie, die gleichzeitig mit Atorvastatin, Perindopril und Amlodipin behandelt wurden (n=1814) zeigte sich eine Reduktion tödlicher koronarer Ereignisse und nicht-tödlicher Myokardinfarkte um 38% (95% CI [0,36; 1,08]) im Vergleich zu Atorvastatin, Atenolol und

Bendroflumethiazid (n=1978). Des Weiteren zeigte sich eine signifikante Reduktion aller kardiovaskulärer Ereignisse und Vorkommnisse (95% CI [0,59; 0,97]), eine Verringerung aller koronarer Ereignisse um 31% (95% CI [0,48; 1,00]) und eine signifikante Verringerung tödlicher und nicht-tödlicher Schlaganfälle um 50% (95% CI [0,29; 0,86]), des zusammengesetzten Endpunktes aus nicht-tödlicher Myokardinfarkte, tödlichem koronaren Ereignis und koronarer Revaskularisation um 39% (95% CI [0,38; 0,97]) sowie für den zusammengesetzten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und Schlaganfall um 42% (95% CI [0,40 ;0,85]).

Perindopril

Hypertonie:

Die maximale blutdrucksenkende Wirkung wird 4 bis 6 Stunden nach einmaliger Einnahme erreicht und bleibt mindestens 24 Stunden lang bestehen: die Trough-Wirksamkeit liegt bei 87-100% der Peak- Wirksamkeit.

Die Abnahme des Blutdrucks erfolgt rasch. Bei Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, wird eine Normalisierung des Blutdrucks innerhalb eines Monats erreicht und bleibt ohne Auftreten einer Tachyphylaxie bestehen.

Der Abbruch der Behandlung führt zu keinem Rebound-Effekt. Perindopril reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Die vasodilatatorischen Eigenschaften von Perindopril wurden beim Menschen bestätigt. Es verbessert die Elastizität der großen Arterien und verringert das Media-Lumen-Verhältnis kleiner Arterien.

Eine zusätzliche Therapie mit einem Thiaziddiuretikum verursacht einen additiven Synergismus. Die Kombination eines ACE-Hemmers mit einem Thiazid vermindert auch das Risiko der durch die Diuretikatherapie induzierten Hypokaliämie.

Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit:

Die EUROPA-Studie ist eine multizentrische, internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie über den Zeitraum von 4 Jahren.

12218 Patienten im Alter von über 18 Jahren wurden randomisiert: 6110 Patienten erhielten 8 mg Perindopril-Butylamin (entsprechend 10 mg Perindopril-Arginin) und 6108 Patienten Placebo. Bei der Studienpopulation lag nachweislich eine koronare Herzkrankheit ohne klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz vor. Insgesamt hatten 90% der Patienten bereits einen vorangegangenen Myokardinfarkt und/oder eine Revaskularisation der Koronarien. Die meisten Patienten erhielten die Studienmedikation zusätzlich zur bestehenden Therapie mit Thrombozytenaggregations- Hemmern, Lipidsenkern und Betablockern.

Primärer Endpunkt zur Wirksamkeit war die Kombination aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht letalem Myokardinfarkt und/oder Herzstillstand mit erfolgreicher Reanimation. Die Behandlung mit einmal täglich 8 mg Perindopril-Butylamin (entsprechend 10 mg Perindopril-Arginin) führte zu einer signifikanten absoluten Reduktion beim primären Endpunkt um 1,9% (relative Risikoreduktion von 20%, 95% CI [9,4; 28,6] – $p < 0,001$).

Bei Patienten mit Myokardinfarkt und/oder einer Revaskularisation in der Anamnese war eine absolute Reduktion von 2,2% entsprechend einer relativen Risikoreduktion um 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] $p < 0,001$) im primären Endpunkt verglichen mit Placebo zu beobachten.

Andere:

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS):

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien (ONTARGET [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und VA NEPHRON-D [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.

Die ONTARGET-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die VA NEPHRON-D-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde.

Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der ALTITUDE-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hy-

perkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Amlodipin

Bei Hypertonikern führt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin zu einer signifikanten Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen über 24 Stunden. Aufgrund des langsamen Wirkeintritts ist bei der Einnahme von Amlodipin nicht mit einem akuten Blutdruckabfall zu rechnen.

Bei Patienten mit Angina pectoris bewirkt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin eine Erhöhung der Belastbarkeit, eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten der Beschwerden sowie bis zur ST- Streckensenkung um 1 mm und eine Senkung der Anfallshäufigkeit und des Bedarfs an Glyceryltrinitrat-Tabletten.

Unter Amlodipin kam es zu keinen unerwünschten metabolischen Wirkungen oder zu Veränderungen der Lipidwerte. Es kann bei Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht angewendet werden.

Anwendung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK)

Die Wirkung von Amlodipin bezüglich der Prävention klinischer Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurde in einer unabhängigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multicenterstudie mit 1997 Patienten untersucht (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT)). Über zwei Jahre wurden 655 dieser Patienten mit 5-10 mg Amlodipin behandelt, 673 Patienten mit 10 bis 20 mg Enalapril und 655 Patienten erhielten Placebo; dies erfolgte jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie mit Statinen, Betablockern, Diuretika oder Aspirin. Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in untenstehender Tabelle zusammengefasst. Die Ergebnisse zeigen, dass es bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit unter Amlodipin-Therapie zu weniger Krankenhauseinweisungen wegen Angina pectoris und Revaskularisationsmaßnahmen kam.

Inzidenz signifikanter klinischer Ereignisse in CAMELOT					
	Kardiovaskuläre Ereignisse, Anzahl (%)			***Amlopidin vs. Placebo***	
Ergebnisse	***Amlopidin***	***Placebo***	***Enalapril***	***Hazard Ratio (95% CI)***	***p-Wert***
Primärer Endpunkt					
Unerwünschte kardio- vaskuläre Ereignisse	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Einzelne Ereignisse					
Revaskularisation der Koronararterien	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Krankenhauseinweisungen wegen Angina pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nicht-tödlicher Myokard- infarkt	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Apoplex oder TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Kardiovaskulärer Tod	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Herzstillstand mit Wiederbelebung	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Neu aufgetretene periphere Gefäßkrankheit	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,.50-13,4)	0,24

Abkürzungen:
CI = Confidence interval,
TIA = transiente ischämische Attacke

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Klasse II bis IV zeigten hämodynamische Untersuchungen und kontrollierte klinische Belastungsstudien keine klinische Verschlechterung durch Amlodipin; Messparameter waren Belastbarkeit, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und klinische Symptomatik.

Eine placebokontrollierte Studie (PRAISE) zur Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III bis IV, die mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern behandelt wurden, zeigte, dass Amlodipin zu keiner Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der Kombination aus Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte.

In einer anschließenden, langfristigen und placebokontrollierten Studie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III und IV ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrundeliegenden ischämischen Erkrankung, die mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika in stabiler Dosis behandelt wurden, ergab sich für Amlodipin kein Einfluss auf die gesamte kardiovaskuläre Mortalität. In der gleichen Patientenpopulation wurde Amlodipin mit vermehrt berichteten Lungenödemen in Verbindung gebracht.

Treatment-to-Prevent-Heart-Attack (ALLHAT)-Studie

Um neuere Therapieansätze zu vergleichen, wurden die Auswirkungen auf Mortalität und Morbidität in einer randomisierten doppelblinden Studie (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart At-

tack Trial, ALLHAT) untersucht: Amlodipin 2,5-10 mg/Tag (Calciumkanalblocker) oder Lisinopril 10-40 mg/Tag (ACE-Hemmer) als First-Line-Therapie im Vergleich mit dem Thiaziddiuretikum Chlortalidon (12,5-25 mg/Tag) bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie.
In diese Studie wurden insgesamt 33.357 Hypertonie - Patienten ab einem Alter von 55 Jahren eingeschlossen und über durchschnittlich 4,9 Jahre beobachtet. Die Patienten hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich: Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Anamnese (> 6 Monate vor Einschluss in die Studie) bzw. eine andere nachgewiesene atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung (insgesamt 51,5%), Typ 2 - Diabetes (36,1%), HDL-Cholesterin < 35 mg/dl (11,6%), durch EKG oder Echokardiographie bestätigte linksventrikuläre Hypertrophie (20,9%), Zigarettenraucher (21,9%).
Der primäre Endpunkt war die Kombination aus Tod durch koronare Herzkrankheit und nicht- tödlichem Myokardinfarkt. Zwischen der Amlodipintherapie und der Chlortalidontherapie ergab sich hinsichtlich des primären Endpunkts kein signifikanter Unterschied: (RR 0,98 95%CI [0,90- 1,07] p=0,65. Bei den sekundären Endpunkten war die Inzidenz von Herzinsuffizienz (Bestandteil eines zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipingruppe im Vergleich mit der Chlortalidongruppe signifikant höher (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0.001). Bei der Gesamtmortalität gab es jedoch zwischen der Amlodipintherapie und der Chlortalidontherapie keine signifikanten Unterschiede (RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0.20).

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zu Triveram bei Kindern vor.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Triveram eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der ischämischen koronaren Herzkrankheit, der Hypertonie und eines erhöhten Cholesterinspiegels gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In einer Interaktionsstudie mit gesunden Probanden, die 40 mg Atorvastatin, 10 mg Perindopril Arginin und 10 mg Amlodipin als Komedikation einnahmen, zeigte sich ein 23%iger Anstieg der AUC von Atorvastatin, der klinisch nicht bedeutsam war. Die Maximalkonzentration von Perindopril wurde um etwa 19% erhöht, jedoch blieb die Pharmakokinetik von Perindoprilat, dem aktiven Metaboliten, davon unberührt. Geschwindigkeit und Menge der Resorption von Amlodipin, wenn gemeinsam mit Atorvastatin und Perindopril verabreicht, war nicht signifikant unterschiedlich im Vergleich zur Geschwindigkeit und Menge der Resorption von Amlodipin allein.

Atorvastatin:

Resorption

Atorvastatin wird nach oraler Anwendung rasch resorbiert; maximale Plasmaspiegel (C_{max}) werden nach 1 bis 2 Stunden erreicht. Das Ausmaß der Resorption steigt proportional mit der Wirkstoffdosis an. Atorvastatin Filmtabletten sind im Vergleich zu einer oralen Lösung zu 95 – 99% bio verfügbar. Die absolute Bioverfügbarkeit von Atorvastatin beträgt annähernd 12%, und die systemisch verfügbare Hemmaktivität der HMG-CoA-Reduktase beträgt ca. 30%. Die geringe systemische Verfügbarkeit wird der präsystemischen Clearance in der gastrointestinalen Mukosa und/oder einem First-Pass-Metabolismus in der Leber zugeschrieben.

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von Atorvastatin beträgt ca. 381 l. Atorvastatin wird zu ≥ 98% an Plasmaproteine gebunden

Biotransformation

Atorvastatin wird durch Cytochrom-P-4503A4 zu ortho- und parahydroxylierten Derivaten und verschiedenen Beta-Oxidationsprodukten metabolisiert. Diese Produkte werden unter anderem durch Glucuronidierung weiter metabolisiert. In vitro ist die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase durch ortho- und parahydroxylierte Metaboliten und durch Atorvastatin äquivalent. Etwa 70% der zirkulierenden Hemmaktivität für die HMG-CoA-Reduktase werden den aktiven Metaboliten zugeschrieben.

Elimination

Atorvastatin wird nach hepatischer und/oder extrahepatischer Umwandlung hauptsächlich über die Galle eliminiert. Jedoch scheint Atorvastatin keinem signifikanten enterohepatischen Kreislauf zu unterliegen. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Atorvastatin aus dem Plasma beträgt beim Menschen ca. 14 Stunden. Die Halbwertszeit für die HMG-CoA-Reduktase-Hemmaktivität beträgt etwa 20 bis 30 Stunden. Dies wird auf den Beitrag der aktiven Metaboliten zurückgeführt.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten: Die Plasmaspiegel von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten ist bei gesunden älteren Menschen höher als bei jungen Erwachsenen, während die Wirkung auf die Lipide bei älteren Patienten vergleichbar zu der bei jungen Patienten ist.

Geschlecht: Die Konzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten unterscheiden sich bei Frauen von denen bei Männern (Frauen: ungefähr 20% höherer C_{max} und ca. 10% geringerer AUC-Wert). Diese Unterschiede hatten keine klinische Bedeutung; es resultierten daraus keine klinisch signifikanten

Unterschiede in der Wirkung auf die Lipide zwischen Männern und Frauen.
Eingeschränkte Nierenfunktion: Eine Erkrankung der Nieren hat keinen Einfluss auf die Plasmaspiegel von Atorvastatin und seine aktiven Metaboliten oder ihre Wirkung auf die Lipide.
Eingeschränkte Leberfunktion: Die Plasmakonzentrationen von Atorvastatin und seinen aktiven Metaboliten sind deutlich erhöht (C_{max} etwa 16-fach und AUC etwa 11-fach) bei Patienten mit einer chronischen alkoholbedingten Lebererkrankung (Child-Pugh B).
SLCO1B1-Polymorphie: Die hepatische Aufnahme aller HMG-CoA-Reduktase-Hemmstoffe einschließlich Atorvastatin geschieht unter anderem über den OATP1B1-Transporter. Bei Patienten mit SLCO1B1-Polymorphie besteht das Risiko einer erhöhten Aufnahme von Atorvastatin, was zu einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko führen kann (siehe Abschnitt 4.4). Eine Polymorphie in dem Gen, das für OATP1B1 codiert, (SLCO1B1 c.521CC) wird, im Vergleich zu Personen ohne diese Genotyp-Variante (c.521TT), mit einer 2,4fach höheren Atorvastatin-Exposition (AUC) in Verbindung gebracht. Bei diesen Patienten ist darüber hinaus eine genetisch bedingte Störung der hepatischen Aufnahme von Atorvastatin möglich. Eventuelle Auswirkungen auf die Wirksamkeit sind nicht bekannt.
Perindopril:
Resorption
Perindopril wird nach oraler Anwendung schnell resorbiert und die maximale Plasmakonzentration wird innerhalb von einer Stunde erreicht. Die Plasma-Halbwertszeit von Perindopril beträgt 1 Stunde.
Biotransformation
Perindopril ist ein Prodrug. 27% der eingenommenen Perindopril-Dosis erreicht den Blutstrom als aktiver Metabolit Perindoprilat. Zusätzlich zu dem aktiven Perindoprilat liefert Perindopril fünf Metabolite, die alle inaktiv sind. Die höchste Plasmakonzentration von Perindoprilat im Plasma wird nach 3 bis 4 Stunden erreicht.
Da durch Nahrungsaufnahme die Bildung von Perindoprilat - und damit die Bioverfügbarkeit - verringert ist, ist Perindopril-Arginin oral als Einzeldosis am Morgen vor dem Essen einzunehmen.
Linearität/Nicht-Linearität
Es wurde ein lineares Verhältnis zwischen der Perindopril-Dosis und Plasmaexposition nachgewiesen.
Verteilung
Das Verteilungsvolumen für ungebundenes Perindoprilat beträgt etwa 0,2 l/kg. Die Proteinbindung von Perindoprilat an Plasmaproteine, hauptsächlich an das Angiotensin-Converting-Enzym, liegt bei 20%, ist jedoch konzentrationsabhängig.
Elimination
Perindoprilat wird über den Urin ausgeschieden und die terminale Halbwertszeit der ungebundenen Fraktion beträgt etwa 17 Stunden. Innerhalb von 4 Tagen wird ein steady-state erreicht.
Spezielle Patientengruppen
Ältere Patienten:
Die Elimination von Perindoprilat ist bei älteren Personen und auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz verlangsamt.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:
Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz, abhängig vom Grad der Insuffizienz (Kreatinin- Clearance), ist erstrebenswert.
Die Clearance von Perindoprilat bei Dialyse beträgt 70 ml/min.
Patienten mit Leberzirrhose
Die Pharmakokinetik von Perindopril ist bei Patienten mit Leberzirrhose verändert: die hepatische Clearance des ursprünglichen Moleküls ist halbiert. Jedoch ist die Menge des gebildeten Perindoprilats nicht vermindert und deshalb ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Amlodipin:
Resorption
Nach Einnahme therapeutischer Dosen wird Amlodipin gutresorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen nach 6 bis 12 Stunden erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 64 bis 80%. Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.
Verteilung
Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. In vitro wurde gezeigt, dass etwa 97,5% des zirkulierenden Amlodipin an Plasmaproteine gebunden sind.
Biotransformation und Elimination
Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 35 bis 50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung. Amlodipin wird in der Leber größtenteils zu inaktiven Metaboliten metabolisierrt. Im Urin werden 10% der unveränderten Substanz sowie 60% der Metaboliten ausgeschieden.
Spezielle Patientengruppen
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen nur sehr begrenzte klinische Daten vor. Patienten mit Leberinsuffizienz zeigen eine verringerte Clearance von Amlodipin, was zu einer verlängerten Halbwertszeit und einer um ca. 40 bis 60% erhöhten AUC führt.

Ältere Patienten: Die Zeitspanne bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration von Amlodipin ist bei älteren und jüngeren Patienten gleich. Bei älteren Patienten scheint die Amlodipin- Clearance herabgesetzt zu sein, was zu einer Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Die Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz entsprach den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine präklinischen Studien mit Triveram durchgeführt.

Atorvastatin

Reproduktionstoxizität und Beeinträchtigung der Fertilität

Aus tierexperimentellen Studien gibt es Hinweise, dass HMG-CoA-Reduktase-Hemmer die Entwicklung von Embryonen oder Feten beeinträchtigen können. Bei Ratten, Kaninchen und Hunden beeinflusste Atorvastatin die Fertilität nicht und es war nicht teratogen. Bei maternal toxischen Dosen wurde jedoch bei Ratten und Kaninchen eine fetotoxische Wirkung beobachtet. Bei einer Exposition des Muttertiers mit hohen Atorvastatin-Dosen kam es bei Ratten zu einer verzögerten Entwicklung und verringerten Überlebensrate des Nachwuchses. Bei Ratten gibt es Belege für eine Plazentagängigkeit. Die Atorvastatin-Konzentrationen sind bei Ratten im Plasma und in der Muttermilch ähnlich. Ob Atorvastatin oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch übergehen, ist nicht bekannt.

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei vier in-vitro-Tests und einem in-vivo-Testsystem zeigte Atorvastatin kein mutagenes oder klastogenes Potenzial. Bei Ratten erwies sich Atorvastatin als nicht kanzerogen. Bei Mäusen kam es jedoch in hohen Dosen (die zu einer um das 6- bis 11-fach höheren AUC_{0-24h} führten, als mit der höchsten empfohlenen Dosis beim Menschen erreicht wird) zu hepatozellulären Adenomen bei den männlichen Tieren und zu hepatozellulären Karzinomen bei den weiblichen.

Perindopril

Chronische Toxizität

In Studien zur chronischen oralen Toxizität (Ratten und Affen) ist das Zielorgan die Niere, mit reversibler Schädigung.

Reproduktionstoxizität und Beeinträchtigung der Fertilität

Studien zur Reproduktionstoxizität (Ratten, Mäuse, Kaninchen, Affen) ergaben keine Anzeichen einer Embryotoxizität oder Teratogenität. Jedoch wurde für die Klasse der ACE-Hemmer gezeigt, dass sie nachteilige Effekte in der späten fetalen Entwicklung verursachen, die bei Nagern und Kaninchen zum Tod des Feten und kongenitalen Effekten führen: Nierenschäden sowie eine erhöhte peri- und postnatale Mortalität wurden beobachtet. Die Fertilität war weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten beeinträchtigt.

Kanzerogenität, Mutagenität

Mutagenität wurde weder bei in vitro- noch bei in vivo-Studien beobachtet. In Langzeitstudien an Ratten und Mäusen wurde keine Kanzerogenität festgestellt.

Amlodipin

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und ein geringeres Überleben der Nachkommen beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m^2) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Tiere über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiendichte und eine Verringerung reifer Spermatiden und Sertoli- Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über 2 Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebenso viel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m^2) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten. Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbezogenen Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomenniveau.

* ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat,

Calciumcarbonat (E170)
Hydroxypropylcellulose (E463)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Mikrokristalline Cellulose (E460),
Maltodextrin
Magnesiumstearat (E572B)
Filmüberzug:
Glycerol (E422)
Hypromellose (E464)
Macrogol 6000
Magnesiumstearat (E572)
Titandioxid (E171)
Eisenoxid gelb (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.
Die Tabletten im Polypropylen(PP)-Behältnis (30 Tabletten) bleiben nach dem Öffnen 30 Tage haltbar.
Die Tabletten im Polyethylen(HDPE)-Behältnis (100 Tabletten) bleiben nach dem Öffnen für 100 Tage haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

PP-Behältnis: Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
HDPE-Behältnis (alle mit Ausnahme der Stärke 40 mg/10 mg/10 mg): Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
HDPE-Behältnis (Stärke: 40 mg/10 mg/10 mg): Nicht über 30 °C lagern.
Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30 Filmtabletten in einem Polypropylen-Behältnis mit einem LDPE-Verschluss, der ein Trocknungsmittel enthält. Das Behältnis für die Stärke 10 mg/5 mg/5 mg enthält einen Durchflussverminderer aus LDPE.
100 Filmtabletten in einem Behältnis aus Polyethylen hoher Dichte mit einem Polypropylen- Schraubverschluss. Der Schraubverschluss enthält ein Trocknungsmittel. Das Tablettenbehältnis enthält Trockenmittelkapseln.
Umkarton mit 30, 90 (3 Behältnisse zu je 30 Filmtabletten) oder 100 Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. Inhaber der Zulassung

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

8. Zulassungsnummer

136491

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

22. September 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.