

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТРИПЛИКСАМ 5 mg/1,25 mg/5 mg филмирани таблетки
[ТРИПЛИКСАМ 5 mg/1,25 mg/10mg филмирани таблетки]
[ТРИПЛИКСАМ 10 mg/2,5 mg/5 mg филмирани таблетки]
[ТРИПЛИКСАМ 10 mg/2,5 mg/10 mg филмирани таблетки]

TRIPLIXAM 5mg/1.25mg/5mg film-coated tablets
[TRIPLIXAM 5mg/1.25mg/10mg film-coated tablets]
[TRIPLIXAM 10mg/2.5mg/5mg film-coated tablets]
[TRIPLIXAM 10mg/2.5mg/10mg film-coated tablets]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 3,395 mg периндоприл (perindopril), еквивалентен на 5 mg периндоприл аргинин (perindopril arginine), 1,25 mg индапамид (indapamide) и 6,935 mg амлодипин безилат (amlodipine besilate), еквивалентен на 5 mg амлодипин (amlodipine).

[Една филмирана таблетка съдържа 3,395 mg периндоприл (perindopril), еквивалентен на 5 mg периндоприл аргинин (perindopril arginine), 1,25 mg индапамид (indapamide) и 13,870 mg амлодипин безилат (amlodipine besilate), еквивалентен на 10mg амлодипин (amlodipine)].



[Една филмирана таблетка съдържа 6,790 mg периндоприл (perindopril), еквивалентен на 10 mg периндоприл аргинин (perindopril arginine), 2,5 mg индапамид (indapamide) и 6,935 mg амлодипин безилат (amlodipine besilate), еквивалентен на 5 mg амлодипин (amlodipine)].



[Една филмирана таблетка съдържа 6,790 mg периндоприл (perindopril), еквивалентен на 10 mg периндоприл аргинин (perindopril arginine), 2,5 mg индапамид (indapamide) и 13,870 mg амлодипин безилат (amlodipine besilate), еквивалентен на 10 mg амлодипин (amlodipine)].



За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.



3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

ТРИПЛИКСАМ 5 mg/1,25 mg/5 mg са бели, продълговати, филмирани таблетки с дължина 9,75 mm и ширина 5,16 mm, на предната страна на които е гравирано  а на другата страна е гравирано .

ТРИПЛИКСАМ 5 mg/1,25 mg/10 mg са бели, продълговати, филмирани таблетки с дължина 10,7 mm и ширина 5,66 mm, на предната страна на които е гравирано , а на другата страна е гравирано .

ТРИПЛИКСАМ 10 mg/2,5 mg/5 mg са бели, продълговати, филмирани таблетки с дължина 11,5 mm и ширина 6,09 mm, на предната страна на които е гравирано , а на другата страна е гравирано .

ТРИПЛИКСАМ 10 mg/2,5 mg/10 mg са бели, продълговати, филмирани таблетки с дължина 12,2 mm и ширина 6,46 mm, на предната страна на които е гравирано , а на другата страна е гравирано .

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ТРИПЛИКСАМ е показан като заместителна терапия за лечение на есенциална хипертония при пациенти, които вече са контролирани с периндоприл/индапамид във фиксирана дозова комбинация и амлодипин, прилагани в същата дозировка.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
Министерство на здравеопазването
Приложение 1
20140076/77/78/79
BG/MH/MK 43680-2
16-11-2018

Една филмирана таблетка ТРИПЛИКСАМ дневно като еднократна доза, приемана за предпочитане сутрин, която е за предпочитане да се приема сутрин и преди хранене.

Фиксираната дозова комбинация не е подходяща за начално лечение.

При необходимост от промяна на дозировката, трябва да се извърши титриране на дозите на компонентите поотделно.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.3 и 4.4)

При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min) лечението е противопоказано.

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-60 ml/min), ТРИПЛИКСАМ в дози 10 mg/2,5 mg /5 mg и 10 mg/2,5 mg/10 mg е противопоказан. Препоръчва се лечението да започне с подходяща дозировка от свободната комбинация.

Обичайното медицинско проследяване би трябвало да включва често мониториране на креатинина и калия.

Едновременната употреба на периндоприл с алискирен е противопоказана при пациенти с бъбречни увреждания ($\text{ГФ} < 60\text{ml/min/1,73m}^2$) (вж. Точка 4.3).

Пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2)

При пациенти с тежко чернодробно увреждане, ТРИПЛИКСАМ е противопоказан.

При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане, ТРИПЛИКСАМ трябва да се прилага внимателно, тъй като при тези пациенти липсват установени препоръки за дозиране на амлодипина.

Пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4)

При пациенти в старческа възраст елиминирането на периндоприл е намалено (вж. точка 5.2).

Пациентите в старческа възраст могат да се лекуват с ТРИПЛИКСАМ съобразно бъбречната им функция (вж. точки 4.3).

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на ТРИПЛИКСАМ при деца и подрастващи не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

4.3 Противопоказания

- Пациенти на диализа
- Пациенти с нелекувана декомпенсирана сърдечна недостатъчност
- Тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml/min)
- Умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 60 ml/min) за дозите на ТРИПЛИКСАМ, които съдържат комбинация от 10 mg/2,5 mg периндоприл/индапамид (т.е ТРИПЛИКСАМ 10 mg/2,5 mg/5 mg и 10 mg/2,5 mg/10 mg).
- Свръхчувствителност към активните вещества, други сулфонамиди, дихидропиридинови производни, други АСЕ инхибитори или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Анамнеза за ангиоедем (едем на Quincke), свързана с лечение с АСЕ инхибитори в миналото (вж.точка 4.4)
- Наследствен/идиопатичен ангиоедем
- Втори и трети триместър на бременността (вж. точки 4.4 и 4.6)
- Кърмене (вж. точка 4.6).
- Чернодробна енцефалопатия
- Тежко нарушение на чернодробните функции
- Хипокалиемия



- Тежка хипотония
- Шок, включително кардиогенен шок
- Обструкция на изходния тракт на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза)
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт
- Едновременната употреба на ТРИПЛИКСАМ с алискирен-съдържащи продукти при пациентите със захарен диабет или увредена бъбречна им функция (Скорост на гломерулна филтрация (ГФ) < 60ml/min/1,73m²) (вж. точки 4.5 и 5.1),
- Едновременна употреба със сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.4 и 4.5);
- Екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5);
- Значима двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречната артерия на единствен функциониращ бъбрек (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Всички предупреждения, свързани с някой от компонентите, изброени по-долу, важат и за фиксираната дозова комбинация в ТРИПЛИКСАМ.

Специални предупреждения

Литий

Комбинацията с литий и комбинацията с периндоприл/индапамид обикновено не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Двойно блокиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС)

Има данни, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен повишава риска от хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Поради това не се препоръчва двойно блокиране на РААС чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че терапията с двойно блокиране е абсолютно необходима, това трябва да става само под наблюдението на специалист и при често внимателно мониториране на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.

АСЕ инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

Калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол

Комбинацията от периндоприл и калий-съхраняващи диуретици, калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол обикновено не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия

При пациенти, получаващи АСЕ инхибитори се съобщава за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори рядко се наблюдава неутропения. Необходимо е изключително голямо внимание при прилагане на периндоприл при пациенти с колагенни съдови заболявания, имunosупресивна терапия, лечение с алопуринол или прокаинамид или комбинация от подобни усложняващи фактори, особено ако е налице и съществуващо от преди нарушение на бъбречните функции. При тези пациенти понякога се развиват сериозни инфекции, които в някои случаи не се повлияват от интензивна антибиотична терапия. При прилагане на периндоприл при такива пациенти се съветва периодично проследяване на броя на белите кръвни клетки и пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всякакви признаци на инфекция (напр. болки в гърлото, висока температура) (вж. Точка 4.8).

Реноваскуларна хипертония:

При пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при един функциониращ бъбрек, лекувани с АСЕ инхибитори, съществува повишен риск от хипотония и



бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с диуретици може да стане допринасящ фактор. Загубата на бъбречна функция може да настъпи при минимални изменения в серумния креатинин дори при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия.

Свърхчувствителност/ангиоедем

Рядко се съобщава за ангиоедем на лицето, крайниците, устните, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим, включително периндоприл. Това може да стане във всеки момент в хода на лечението. В тези случаи периндоприл трябва да се спре незабавно и да се назначи подходящо проследяване, за да се осигури пълно излекуване на симптомите преди пациентът да бъде освободен. В случаите, в които подуването е ограничено и засяга само лицето и устните, състоянието преминава обикновено без лечение, въпреки, че за облекчаване на симптомите може да има полза от антихистамини.

Ангиоедем, свързан с оток на ларинкса, може да бъде фатален. В случаите на засягане на езика, глотиса или ларинкса, което вероятно може да причини запушване на дихателните пътища, трябва незабавно да се приложи подходяща терапия, която може да включва подкожно прилагане на епинефрин разтвор 1:1000 (0,3 ml до 0,5 ml) и/или мерки за осигуряване на проходимостта на дихателните пътища.

Съобщава се, че сред пациентите от негроидната раса, които получават ACE инхибитори, има по-висока честота на ангиоедем в сравнение с не-чернокожите.

Пациентите с анамнеза за ангиоедем, който не е свързан с лечение с ACE инхибитори, са изложени на повишен риск от ангиоедем по време на лечението с ACE инхибитор (вж. точка 4.3).

При пациенти, лекувани с ACE инхибитори се съобщава за интестинален ангиоедем. Оплакванията при тези пациенти включват болки в корема (със или без гадене и повръщане); в някои случаи не е установен предшествващ ангиоедем на лицето и нивата на C-1 естеразата са били нормални. Ангиоедемът е бил диагностициран чрез процедури, които включват СТ или ултразвуково изследване на корема, или при хирургична операция, като симптомите са отзвучали след спиране на приема на ACE инхибитора. Интестиналният ангиоедем трябва да се включи в диференциалната диагноза при пациенти, приемащи ACE инхибитори, които получат оплаквания от коремни болки.

Едновременна употреба на mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус):

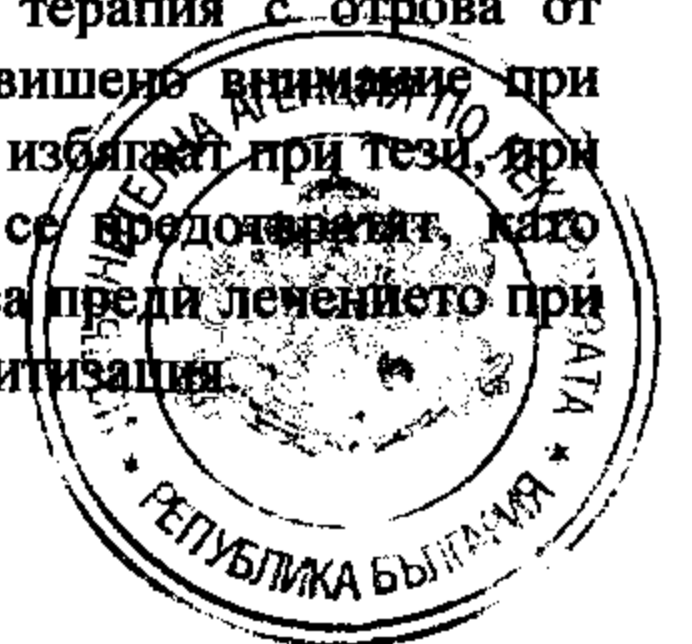
При пациенти, провеждащи едновременно лечение с mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) може да има повишен риск от ангиоедем (напр. подуване на дихателните пътища или езика, с или без респираторно нарушение) (вж. точка 4.5).

Комбинирането на периндоприл със сакубитрил/валсартан е противопоказано поради увеличен риск от ангиоедем (вж. точка 4.3). Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза от лечението с периндоприл. Ако лечението със сакубитрил/валсартан е прекратено, лечението с периндоприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5). Едновременната употреба на други NEP инхибитори (напр. рацекадотрил) и ACE инхибитори също може да увеличи риска от ангиоедем (вж. точка 4.5). Поради това е необходимо внимателно оценяване на съотношението полза-риск преди започването на лечение с NEP инхибитори (напр. рацекадотрил) при пациенти, лекувани с периндоприл.

Анафилактоидни реакции по време на десенситизация

Съобщава се за изолирани случаи на пациенти, преживели животозастрашаващи анафилактоидни реакции при лечение с ACE инхибитори по време на десенситизираща терапия с отрова от хименоптера (пчели, оси). ACE инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание при алергични пациенти, подложени на десенситизационна терапия и трябва да се избягват при тези, при които се провежда имунотерапия с отрови. Тези реакции може обаче да се предотвратят, като временно се спре прилагането на ACE инхибитора за срок от минимум 24 часа преди лечението при пациенти, при които се налага както лечение с ACE инхибитори, така и десенситизация.

Анафилактоидни реакции по време на LDL-афереза



Рядко, пациенти получаващи АСЕ инхибитори по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL-афереза) с декстранов сулфат, са получавали животозастрашаващи анафилактични реакции. Такива реакции са били избягвани чрез временно спиране на лечението с АСЕ-инхибитори преди всяка афереза.

Пациенти на хемодиализа

За анафилактични реакции се съобщава при пациенти, подложени на диализа с високодебитни мембрани (напр. AN 69®) и лекувани едновременно с АСЕ инхибитори. При тези пациенти трябва да се обмисли използване на друг тип диализни мембрани, или на антихипертонично средство от друг клас.

Първичен алдостеронизъм:

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм като цяло не се влияят от лечение с антихипертензивни лекарства, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Поради това употребата на това лекарство не се препоръчва

Бременност

Лечението с АСЕ-инхибитори не трябва да започва по време на бременност. Освен в случаите, когато продължаване на лечението с АСЕ-инхибитори се смята за незаменимо, пациентите, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертонично лечение с доказан профил на безопасност за прилагане по време на бременността. При диагностициране на бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва незабавно да бъде спряно и ако е подходящо, трябва да започне алтернативна терапия (вж. точки 4.3 и 4.6).

Чернодробна енцефалопатия

При нарушена чернодробна функция, тиазидните диуретици и аналозите на тиазидните диуретици могат да причинят чернодробна енцефалопатия. Ако настъпи такова състояние, прилагането на диуретици трябва да бъде прекратено веднага.

Фоточувствителност

При тиазидните диуретици и техни аналози са съобщени случаи на реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.8). Ако по време на лечението възникнат реакции на фоточувствителност, препоръчва се спиране на лечението. Ако се приеме за необходимо повторно прилагане на диуретик, препоръчва се откритите части да се защитят от слънцето и от изкуствени UVA лъчения.

Предпазни мерки при употреба

Бъбречна функция

- При тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min) лечението е противопоказано.
- При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 60 ml/min) е противопоказано лечението с дозите на ТРИПЛИКСАМ, които съдържат комбинация от 10 mg/2,5 mg периндоприл/индапамид (т.е. ТРИПЛИКСАМ 10 mg/2,5 mg/5 mg и 10 mg/2,5 mg/10 mg).
- При някои пациенти с хипертония без предварително съществуващи изразени бъбречни увреждания, при които изследването на кръв за бъбречна функция показват функционална бъбречна недостатъчност, лечението трябва да бъде спряно и евентуално започнато отново или с по-ниска доза или само с една от съставките.

При такива пациенти обичайното медицинско проследяване би трябвало да включва често мониториране на калия и креатинина след двуседмично лечение, а след това - през два месеца през периода на терапевтична стабилизация. За бъбречна недостатъчност се съобщава главно при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност или с обуславяща бъбречна недостатъчност, включително стеноза на бъбречната артерия.

Обикновено, лекарството не се препоръчва в случай на двустранна стеноза на бъбречната артерия или при един функциониращ бъбрек.

- Риск от артериална хипотония и/или бъбречна недостатъчност (в случай на сърдечна недостатъчност, хиповолемия или загуба на електролити и т.н....): При периндоприл се наблюдава изразена стимулация на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, особено при проява



хиповолемиа или недостиг на електролити (диета със строго ограничаване на приема на натрий или продължително лечение с диуретици), при пациенти с първоначално ниско кръвно налягане, в случаи на стеноза на бъбречната артерия, на застойна сърдечна недостатъчност или на цироза с едем и асцит.

Поради това, блокирането на тази система с инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим може да причини, особено при първото прилагане и през първите две седмици от лечението, внезапно спадане на кръвното налягане и/или повишаване на плазмените нива на креатинина, което показва наличие на функционална бъбречна недостатъчност. Понякога, макар и рядко, началото може да е остро и времето до настъпването да е различно.

В такива случаи лечението трябва да започне с по-ниска доза, която постепенно да се увеличава. При пациенти с исхемично сърце или мозъчносъдова болест може прекомерното спадане на кръвното налягане да доведе до миокарден инфаркт или мозъчносъдов инцидент.

- Тиазидните диуретици и техните аналози проявяват цялостно ефекта си само когато бъбречната функция е нормална или минимално нарушена (плазмен креатинин под нива от порядъка на 25 mg/l, т.е. 220 μmol/l при възрастни).

При хората в старческа възраст тези стойности на плазмения креатинин трябва да се коригират съобразно възрастта, телесното тегло и пола.

Хиповолемията, настъпила вторично от загубата на вода и натрий, причинени от диуретика в началото на лечението, причинява намаляване на гломерулната филтрация. Това може да доведе до повишаване на уреята в кръвта и плазмения креатинин. Посочената преходна функционална бъбречна недостатъчност не води до нежелани последици при пациенти с нормална бъбречна функция, но може да утежни вече съществуващо бъбречно увреждане.

- Амлодипин може да се използва при пациенти с бъбречна недостатъчност в нормални дози. Промените в плазмените концентрации на амлодипина не са свързани със степента на бъбречно увреждане.
- Ефектът от комбинацията ТРИПЛИКСАМ не е изследван при нарушена бъбречна функция. При нарушена бъбречна функция дозите на ТРИПЛИКСАМ трябва да съответстват на дозите на индивидуалните му компоненти, взети поотделно.

Хипотония и хиповолемиа и недостиг на електролити

- Риск от внезапна хипотония при наличие на предварително съществуващ недостиг на натрий (особено при пациенти със стеноза на бъбречната артерия). Поради това трябва да се проведе систематично изследване за клинични признаци на хиповолемиа и недостиг на електролити, които биха могли да възникнат при интеркурентен епизод на диария или повръщане. При такива пациенти трябва редовно да се мониторираат плазмените електролити.

Изразената хипотония може да наложи прилагане на интравенозна инфузия на изотоничен физиологичен разтвор.

Преходната хипотония не е противопоказание за продължаване на лечението. След възстановяване на задоволителен обем на кръвта и кръвно налягане, лечението може да започне отново или с намалена доза, или само с един от компонентите.

- Намаляването на нивата на натрия може в началото да е безсимптомно, поради което редовното изследване е много съществено. Изследванията трябва да се провеждат по-често при пациенти в старческа възраст или пациенти с цироза (вж. точки 4.8 и 4.9).

Всяко лечение с диуретици може да причини хипонатриемия, понякога с много сериозни последици.

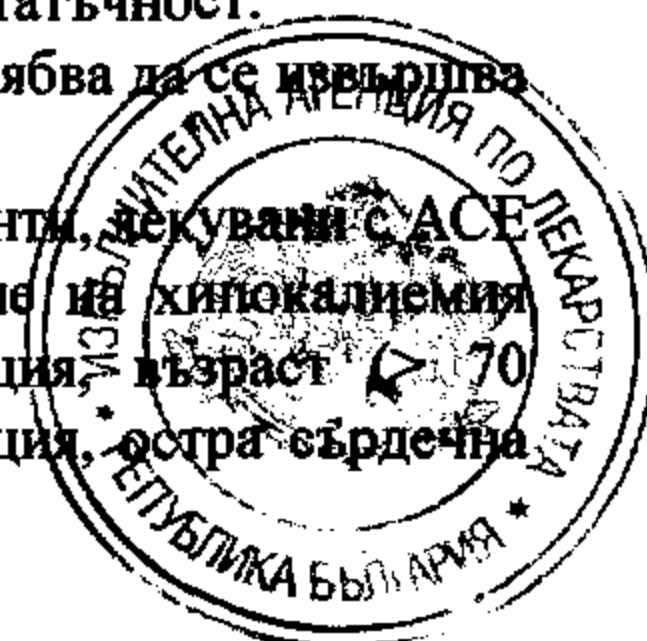
Хипонатриемия с хиповолемиа може да е причината за дехидратация и ортостатична хипотония. Едновременната загуба на хлоридни йони може да доведе до вторична компенсаторна метаболитна алкалоза: честотата и степента на този ефект са слаби.

Нива на калия

- Комбинацията на индапамид с периндоприл и амлодипин не предотвратява началото на хипокалиемия, особено при пациенти с диабет или пациенти с бъбречна недостатъчност.

- Както при останалите антихипертензивни средства в комбинация диуретик, трябва да се извършва редовно мониториране на плазмените нива на калия.

- - Повишаването на серумните нива на калия е наблюдавано при някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл. Рисковите фактори за развитие на хипокалиемия включват бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, възраст > 70 години), захарен диабет, интеркурентни събития, в частност дехидратация, остра сърдечна



декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр., спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол; или такива пациенти, които приемат други медикаменти, свързани с повишаването на серумния калий (напр. хепарин, котримоксазол, известен още като триметоприм/сулфаметоксазол). При пациенти с увредена бъбречна функция, употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на готварската сол може да доведе до значително повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. Ако съвместното прилагане на посочените по-горе средства е било преценено за уместно, те трябва да се използват внимателно при често мониториране на серумния калий (вж. точка 4.5).

- Недостигът на калий с хипокалиемия е главният риск при тиазидните диуретици и аналозите на тиазидните диуретици. Рискът от поява на ниски нива на калий ($< 3,4 \text{ mmol/l}$) трябва да бъде предотвратяван при определени високорискови популации, например при хората в старческа възраст и/или с непълноценно хранене, независимо дали приемат множество медикаменти, при пациенти с цироза с едем и асцит, при коронарни пациенти и пациенти със сърдечна недостатъчност.

При тази ситуация хипокалиемията повишава кардиотоксичността на дигиталисовите препарати (сърдечните гликозиди) и риска от ритъмни нарушения.

Пациенти, при които се открива удължен QT интервал са също изложени на риск, независимо дали първопричината е вродена или ятрогенна. Хипокалиемията, както и брадикардията в тези случаи се превръща в предразполагащ фактор за поява на тежки ритъмни нарушения и по-конкретно - torsades de pointes, което може да е фатално.

Във всички случаи е необходимо по-често изследване на нивата на калия. Първото измерване на нивата на плазмения калий трябва да стане през първата седмица след започване на лечението.

При установяване на ниски нива на калия, те трябва да се коригира.

Нива на калция

Тиазидните диуретици и техните аналози могат да намалят екскреция на калций с урината и да причинят леко и преходно повишаване на нивата на плазмения калций. Изразеното повишаване на нивата на калция може да бъде свързано с недиагностициран хиперпаратиреоидизъм. В такъв случай лечението трябва да спре преди изследването на паратиреоидната функция (вж. точка 4.8).

Реноваскуларна хипертония

Лечението на реноваскуларната хипертония е ревакуларизация. Въпреки това, инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим може да е от полза при пациенти с картина на реноваскуларна хипертония, които чакат коригираща операция, или в случаите, когато такава операция не може да бъде направена.

Ако ТРИПЛИКСАМ е предписан на пациенти с установена или подозирана стеноза на бъбречната артерия, лечението трябва да започне в болнични условия с ниски дози и е необходимо да се мониторира бъбречната функция и нивата на калий, тъй като някои пациенти са развивали функционална бъбречна недостатъчност, която отзвучала при спиране на лечението.

Кашлица

Съобщава се за суха кашлица при използване на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим. Характеризира се със своята упоритост и с това, че изчезва при спиране на лечението. В случай на поява на този симптом, трябва да се обмисли ятрогенната му етиология. Ако въпреки това има предпочитания към предписване на инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, може да се мисли за продължаване на лечението.

Атеросклероза

Риск от хипотония съществува при всички пациенти, но повишено внимание е необходимо да се обърне при пациенти с исхемична болест на сърцето или с церебралната циркуляторна недостатъчност, като лечението започне с ниска доза.

Хипертонична криза

Безопасността и ефективността на амлодипин при хипертонична криза не са установени.



Сърдечна недостатъчност/тежко нарушение на сърдечната функция

При пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да се подхожда с внимание.

В дългосрочно, плацебо-контролирано клинично проучване, проведено при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA) честотата на белодробен оток е била по-висока в групата, лекувана с амлодипин в сравнение с групата, лекувана с плацебо. Калциевите антагонисти, включително Амлодипин, трябва да се използват предпазливо при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като те повишават риска от бъдещи сърдечносъдови инциденти и смъртност.

При пациенти с тежко нарушена сърдечна функция (клас IV), лечението трябва да започне под лекарско наблюдение с намалена начална доза. Лечението с бета-блокери не трябва да се прекратява при хипертонични пациенти с коронарна недостатъчност: към бета-блокера трябва да се добави ACE инхибитор.

Аортна стеноза или стеноза на митралната клапа / хипертрофична кардиомиопатия

ACE инхибиторите трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с обструкция на изходящите пътища от лявата камера.

Пациенти с диабет

При пациенти с инсулинозависим захарен диабет (спонтанна тенденция към повишени нива на калия) лечението трябва да започне под лекарско наблюдение с намалена начална доза.

При пациентите с диабет, лекувани преди това с перорални антидиабетни медикаменти или инсулин, нивата на гликемията трябва да се следят внимателно, конкретно през първия месец на лечение с ACE инхибитор.

При пациенти с диабет е важно да се мониторира кръвната глюкоза, особено при ниски нива на калия.

Етнически различия

Както и при другите инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, периндоприл видимо е по-слабо ефективен за намаляване на кръвното налягане при хора от негроидната раса, отколкото при такива, които не са чернокожи, вероятно поради по-голямата честота на нискоренинови състояния в популацията на негроидните хипертоници.

Хирургични операции / анестезия

Инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим могат да причинят хипотония в случай на анестезия, особено когато приложеният анестетик е средство с хипотоничен потенциал.

Ето защо се препоръчва лечението с инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим с удължено действие, като например периндоприл, ако е възможно да бъде спряно един ден преди операцията.

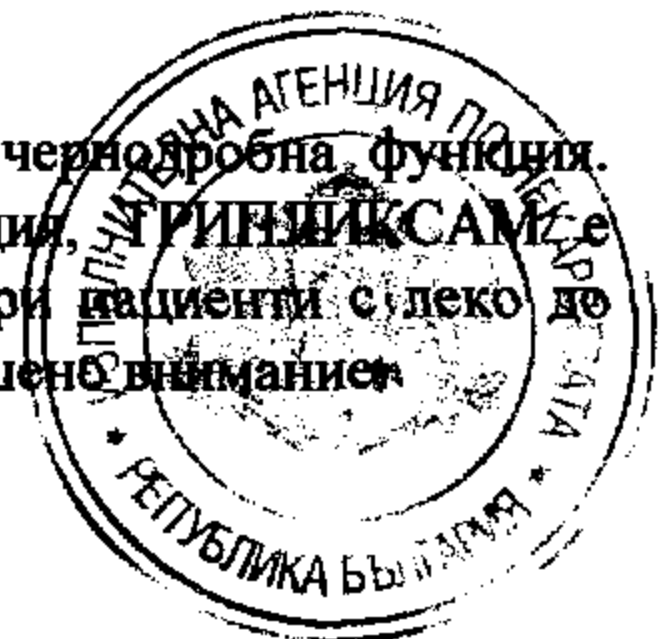
Чернодробно увреждане

В редки случаи инхибиторите на ACE са свързвани със синдром, който започва като холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (в някои случаи) смърт. Механизмът на този синдром все още е неизвестен. Пациенти, получаващи ACE инхибитори, които развият жълтеница или забележимо повишаване на нивата на чернодробните ензими, трябва да прекратят ACE инхибитора и да получат подходящо контролно наблюдение от лекар (вж. точка 4.8).

При пациенти с увредена чернодробно функция полуживотът на амлодипина се удължава и стойностите на AUC са по-високи; липсват установени препоръки за дозиране. Поради това, лечението с амлодипин трябва да започне от ниските стойности на дозовия диапазон и трябва да се подхожда внимателно, както при започване на лечението, така и при повишаване на дозата.

При пациенти с тежко чернодробно увреждане може да се наложи бавно титриране на дозата и внимателно мониториране.

Ефектът от комбинацията ТРИПЛИКСАМ не е изследван при нарушена чернодробна функция. Имайки предвид ефекта на всеки отделен компонент от тази комбинация, ТРИПЛИКСАМ е противопоказан при пациенти с тежко увредена чернодробна функция, а при пациенти с леко до умерено увредена чернодробна функция е необходимо да се подхожда с повишено внимание.



Пикочна киселина

При пациенти с хиперурикемия може да се повиши склонността към подагрозни кризи.

Пациенти в старческа възраст

Преди започване на лечението трябва да се изследват бъбречната функция и нивата на калия. Началната доза в последствие се коригира според отговора на кръвното налягане, особено в случаи на недостиг на течности и електролити, за да се избегне неочаквано развитие на хипотония.

При хората в старческа възраст повишаването на дозата на амлодипина трябва да става с повишено внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Данни от клинични проучвания показват, че двойното блокиране на ренин -ангиотензин алдостероновата система (РААС) чрез комбинираната употреба на АСЕ инхибитори, ангиотензин II-рецепторни блокери или алискирен се свързва с по-висока честота на нежелани събития, като например хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), в сравнение с употребата само на едно средство, действащо върху РААС (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарства, индуциращи хиперкалиемия:

Някои лекарства или терапевтични класове може да повишат честотата на хиперкалиемията: алискирен, калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици, АСЕ инхибитори, антагонисти на рецептора за ангиотензин II, НСПВЛ, хепарини, имunosупресивни средства, като например цисплатина или такролимус, триметоприм. Комбинацията с тези лекарства повишава риска от хиперкалиемия.

Едновременната употреба е противопоказана (вж. точка 4.3).

Алискирен: При пациенти с диабет или нарушена бъбречна функция нарастват рискът от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдова болестност и смъртност.

Екстракорпорални лечения:

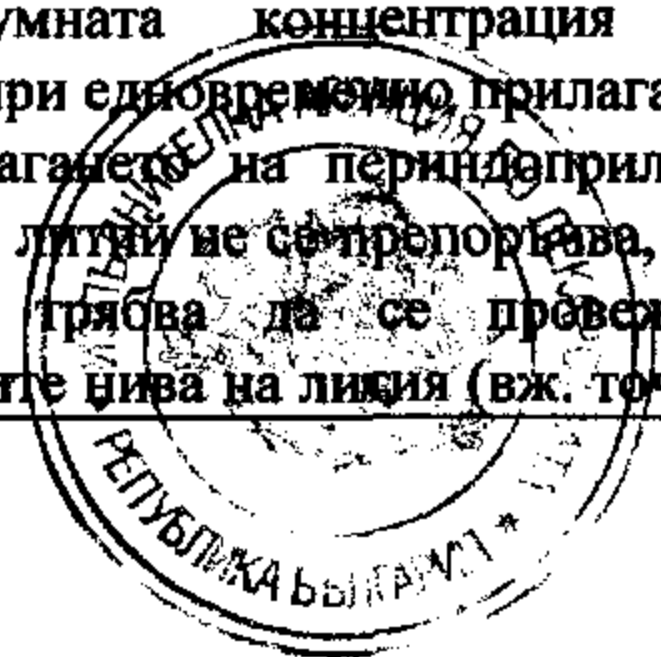
Екстракорпорални лечения, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности, като например диализа или хемофилтрация с определени високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстранов сулфат, поради повишен риск от тежки анафилактоидни реакции (вж. точка 4.3). При необходимост от подобно лечение трябва да се обмисли използване на друг тип диализни мембрани или на антихипертензивно средство от друг клас.

Сакубитрил/Валсартан:

Едновременната употреба на периндоприл със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като едновременното инхибиране на неприлизин и АСЕ може да повиши риска от ангиоедем. Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза периндоприл. Лечението с периндоприл не трябва да започва преди да са изминали 36 часа след приемане на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.4).

Едновременна употреба не се препоръчва:

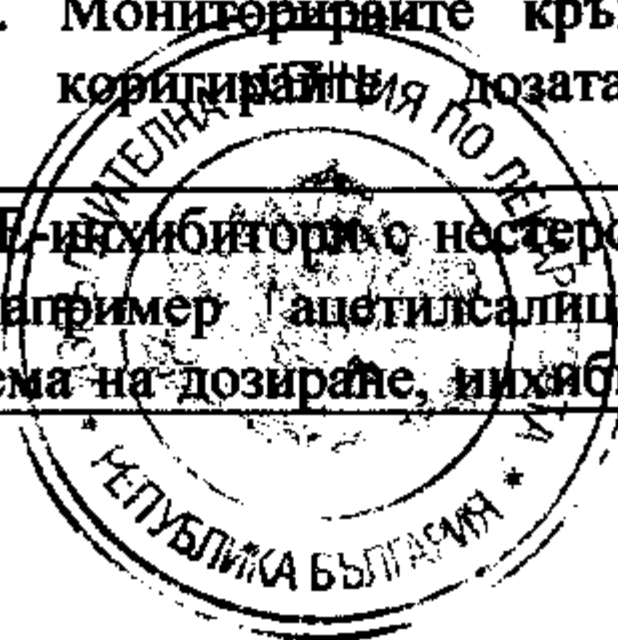
Компонент	Известно взаимодействие със следния продукт	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
периндоприл /индапамид	Литий	Обратимо повишаване на серумната концентрация и токсичността на лития се съобщават при едновременно прилагане на литий с АСЕ инхибитори. Прилагането на периндоприл в комбинация с индапамид съвместно с литий не се препоръчва, но ако комбинацията е необходима, трябва да се провежда внимателно мониториране на серумните нива на лития (вж. точка



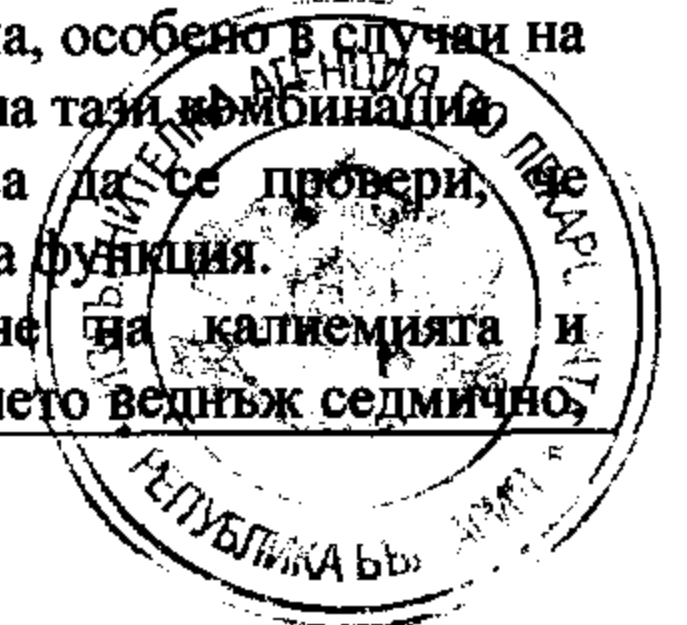
		4.4).
периндопри л	Алискирен	При други пациенти, освен пациенти с диабет или нарушена бъбречна функция, нарастват рискът от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и сърдечносъдовата болестност и смъртност. (Вижте точка 4.4)
	Едновременно лечение с АСЕ инхибитори и ангиотензин рецепторни блокери	В литературата има съобщения, че при пациенти с установена атеросклеротична болест, сърдечна недостатъчност или диабет с терминално органно увреждане едновременното лечение с АСЕ инхибитор и ангиотензин-рецепторен блокер е свързано с повишена честота на хипотония, синкоп, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение със самостоятелното прилагане на едни лекарствен продукт, повлияващ системата ренин-ангиотензин-алдостерон. Двойната блокада (например, чрез комбиниране на АСЕ-инхибитор с антагонист на рецептора за ангиотензин II) трябва да се ограничи само до индивидуално определени случаи при внимателно мониториране на бъбречната функция, нивата на калия и кръвното налягане. (Вижте точка 4.4)
	Естрамустин	Риск от повишаване на нежеланите лекарствени реакции, като например ангионевротичен оток (ангиоедем).
	Калий-съхраняващи лекарствени средства (напр. триамтерен, амилорид, ...), калий (соли),	Хиперкалиемия (потенциално фатална), особено съвместно с увредена бъбречна функция (адитивни хиперкалиемични ефекти). Комбинацията на периндоприл с посочените по-горе лекарства не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако въпреки това съществуват показания за съвместното прилагане, медикаментите трябва да се използват внимателно и при често мониториране на серумния калий. Относно употребата на спиронолактон при сърдечна недостатъчност, вижте „Едновременна употреба, която изисква специално внимание“.
	Ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол)	Пациенти, приемащи едновременно ко-тримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол) може да са с повишен риск от хиперкалиемия (вж.т. 4.4).
амлодипин	Дантролен (инфузия)	При животни са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечносъдов колапс във връзка с хиперкалиемия след прилагане на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риска от хиперкалиемия се препоръчва да се избягва едновременното прилагане на калциеви антагонисти, като например амлодипин, при пациенти със склонност към злокачествена хипертермия и при цялостното лечение на злокачествената хипертермия.
	Грейпфрут или сок от грейпфрут	При някои пациенти може да се повиши бионаличността, което води до повишени ефекти на намаляване на кръвното налягане

Едновременна употреба, която изисква специално внимание:

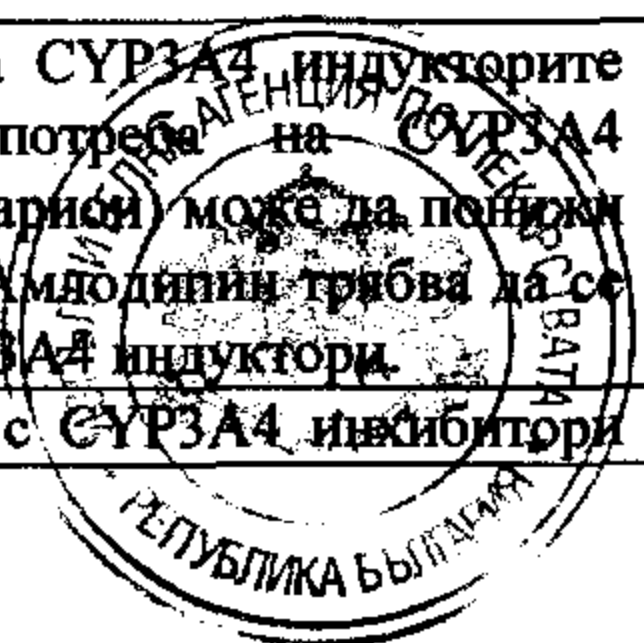
Компонент	Известно взаимодействие със следния продукт	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
периндопри л /индапамид	Баклофен	Повишен антихипертоничен ефект. Мониторирате кръвното налягане и при необходимост коригирайте дозата на антихипертензивния медикамент.
	Нестероидни противовъзпалителни средства	При едновременно прилагане на АСЕ-инхибитори с нестероидни противовъзпалителни средства (например ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителна схема на дозиране, инхибитори



Компонент	Известно взаимодействие със следния продукт	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
(включително високи дози ацетилсалицилова киселина)		на COX-2 и неселективни НСПВС), може да настъпи атенюиране на антихипертензивния ефект. Едновременното прилагане на ACE-инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможност от остра бъбречна недостатъчност и повишаване на нивата на серумния калий, особено при пациенти с предварително съществуващо влошаване на бъбречната функция. Амлодипин трябва да се използва внимателно, особено при хората в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се помисли за мониторирането на бъбречната функция след започване на едновременното лечение, а след това - периодично.
периндоприл	Антидиабетни средства (инсулин, перорални хипогликемични средства)	На базата на епидемиологични проучвания се предполага, че едновременното прилагане на ACE-инхибиторите и антидиабетните лекарства (инсулин, перорални хипогликемични лекарства) може да предизвикат повишаване на ефекта на намаляване на глюкозата в кръвта с риск от хипогликемия. Оказва се, че настъпването на това явление е по-вероятно през първите седмици от комбинираното лечение и при пациенти с увредена бъбречна функция.
	Несъхраняващи калий диуретици	Пациентите на диуретици, и особено тези, които имат недостиг на течности и/или соли, може да получат прекомерно намаляване на кръвното налягане след започване на лечението с ACE инхибитор. Вероятността от хипотонични ефекти може да са намали чрез прекъсване на диуретика, чрез повишаване на обема на течностите или приема на соли преди началото на лечението с ниски и прогресивни дози периндоприл. При артериална хипертония, когато предшестващата диуретична терапия може да е причинила недостиг на соли/телесни течности, или диуретикът трябва да се спре преди започване на лечението с ACE инхибитор, в който случай в последствие може да се включи отново несъхраняващ калий диуретик, или ACE инхибиторът трябва да бъде започнат в по-ниска доза, която прогресивно да се повиши. При лекувана с диуретици застойна сърдечна недостатъчност, лечението с ACE-инхибитора трябва да започне с много ниска дозировка, при възможност и след намаляване на дозата на съответния несъхраняващ калий диуретик. <i>При всички случаи</i> трябва да се проследява бъбречната функция (плазмен креатинин) през първите седмици на лечението с ACE-инхибитор.
	Калий-съхраняващи диуретици (еплеренон, спиронолактон)	С еплеренон или спиронолактон в дози между 12,5 mg до 50 mg дневно и с ниски дози на ACE-инхибитори: При лечението на сърдечна недостатъчност от II-IV клас (по NYHA) с фракция на изтласкване <40% и предшестващо лечение с ACE-инхибитори и бримкови диуретици, риск от хиперкалиемия, която е потенциално летална, особено в случаи на неспазване на препоръките за предписване на тази комбинация. Преди започване на комбинацията трябва да се провери, липсват хиперкалиемия и увредена бъбречна функция. Препоръчва се внимателно мониториране на калиемията и креатинемията през първия месец от лечението веднъж седмично.



Компонент	Известно взаимодействие със следния продукт	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
		а след това - веднъж месечно.
Рацекадотрил		Известно е, че ACE инхибиторите (напр. периндоприл) предизвикват ангиоедем. Този риск може да се увеличи, когато се използват едновременно с рацекадотрил (лекарство, използвано срещу остра диария).
mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус)		При пациенти, провеждащи едновременно лечение с mTOR инхибитори може да има повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).
индапамид	Torsades de pointes-индуциращи лекарства:	<p>Поради риск от хипокалиемия е необходимо повишено внимание при прилагане на индапамид съвместно с лекарствени продукти, които индуцират torsades de pointes, като например:</p> <ul style="list-style-type: none"> - антиаритмични от клас Ia (хинидин, хидрохинидин, дизопирамид), антиаритмични от клас III (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилиум, соталол), - някои невролептици (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиди (амисулприд, сулприд, султоприд, тиаприд), бутирофенони (дроперидол, халоперидол), други невролептици (примозид); - други субстанции, като например бепридил, цисаприд, дифеманил, еритромицин IV, халофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин IV, метадон, астемизол, терфенадин. <p>Профилактика на ниските нива на калия и корекцията им при необходимост: мониториране на QT интервала</p>
Амфотерицин В (за приложение), глюкокортикоиди и минералкортикоиди (за системно приложение), тетракозактид, стимулиращи перисталтиката лаксативни средства	i.v.	Повишен риск от ниски нива на калия (адитивен ефект). Мониториране на нивата на калий и ако е необходимо, коригирането им; особено внимание се изисква в случай на лечение със сърдечни гликозиди (дигиталисови медикаменти). Не трябва да се използват стимулиращи перисталтиката лаксативни средства.
Сърдечни гликозиди (дигиталосови медикаменти)		Ниските нива на калий благоприятстват токсичните ефекти на дигиталисовите медикаменти (сърдечните гликозиди). Трябва да се следи нивото на калия и ЕКГ и ако е необходимо - лечението трябва да се преразгледа.
Алопуринол		Едновременното лечение с индапамид може да повиши честотата на реакциите на свръхчувствителност към алопуринол.
амлодипин	CYP3A4 индуктори	Няма налични данни относно ефекта на CYP3A4 индукторите върху амлодипин. Едновременната употреба на CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион) може да понижи плазмената концентрация на амлодипин. Амлодипин трябва да се използва внимателно едновременно с CYP3A4 индуктори.
	CYP3A4	Едновременната употреба на амлодипин с CYP3A4 инхибитори



Компонент	Известно взаимодействие със следния продукт	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
инхибитори		(протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди, като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем), може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Това може да наложи клинично проследяване и корекция на дозата. Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се внимателно проследяване на пациентите, когато амлодипин се приема едновременно с кларитромицин.

Едновременна употреба, която трябва да се има предвид:

Компонент	Известно взаимодействие със следния продукт	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
периндоприл/индапамид/амлодипин	Имипраминоподобни антидепресанти (трициклични), невролептици: други антихипертензивни средства Кортикостероиди, тетракозактид	Повишен антихипертензивен ефект и повишен риск от ортостатична хипотония (адитивен ефект). Употребата на други антихипертензивни лекарствени продукти може да доведе до допълнителен ефект на намаляване на кръвното налягане. Намаляване на антихипертензивния ефект (задръжка на натрий и вода, дължаща се на кортикостероидите).
периндоприл	Антихипертензивни средства и вазодилататори Алопуринол, цитостатици или имуносупресивни средства, системни кортикостероиди или прокаинамид	Едновременната употреба с нитроглицерин и други нитрати или други вазодилататори, може допълнително да намали кръвното налягане. Едновременно прилагане с АСЕ-инхибитори може да доведе до повишен риск от левкопения
	Анестезиологични лекарствени продукти	АСЕ-инхибиторите може да усилят хипотоничните ефекти на някои анестезиологични лекарствени продукти
	Диуретици (тиазидни или бримкови диуретици)	Предшестващо лечение с високи дози диуретици може да има за резултат хиповолемия и носи риск от хипотония при започване на лечението с периндоприл.
	Глиптини (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)	Повишен риск от ангиоедем поради намалена активност на дипептидил пептидаза IV (DPP-IV) под действието на глиптина при пациенти на едновременно лечение с АСЕ-инхибитор.
	Симпатомиметици	Симпатомиметиците може да намалят антихипертензивния ефект на АСЕ-инхибиторите



Компонент	Известно взаимодействие със следния продукт	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
	Злато	Рядко се съобщава за нитритоидни реакции (симптомите им включват зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) при пациенти, лекувани с инжекционни форми на злато (натриев ауротиомалат) с едновременно прилагане на АСЕ-инхибиторно лечение, включително периндоприл.
индапамид	Метформин	Лактатна ацидоза, дължаща се на метформина, поради възможна функционална бъбречна недостатъчност, свързана с диуретици и особено с бримковите диуретици. Не използвайте метформин, ако плазменият креатинин надвишава 15 mg/l (135 micromol/l) за мъже и 12 mg/l (110 micromol/l) за жени.
	Йод-съдържащи контрастни материи	При наличие на дехидратация, предизвикана от диуретици, съществува повишен риск от остра бъбречна недостатъчност, особено при употреба на високи дози йод-съдържащи контрастни средства. Трябва да се проведе рехидратация преди прилагането на йод-съдържащото контрастно вещество.
	Калций (соли)	Риск от повишени нива на калций поради намаляване на елиминирания в урината калций
	Циклоспорин	Риск от повишаване на плазмените нива на креатинин без промяна на нивата на циркулиращия циклоспорин, даже и при липса на загуба на соли и/или вода.
амлодипин	Аторвастатин, дигоксин или варфарин	При клинични проучвания за взаимодействия амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.
	Такролимус	Съществува риск от повишаване на нивата на такролимус в кръвта, когато се прилага едновременно с амлодипин. За да се избегне токсичността на такролимус е необходимо проследяване на неговите нива в кръвта, когато амлодипин се прилага при пациенти, които се лекуват с такролимус, и при необходимост да се коригира дозата на такролимус.
	Циклоспорин	Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия на циклоспорин с амлодипин при здрави доброволци или други популации с изключение на пациенти с бъбречна трансплантация, при които се наблюдават промени, в зависимост от повишаване на концентрацията на циклоспорин (средно от 0% до 40%). Трябва да се обмисли проследяване на нивата на циклоспорин при бъбречно трансплантационни пациенти, които се лекуват с амлодипин, и при необходимост да се намали дозата на циклоспорин.
	Симвастатин	Съвместното прилагане на многократни дози по 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин води до повишаване със 77% на експозицията на симвастатин в сравнение със самостоятелното прилагане на симвастатин. Дозата на симвастатина при пациенти, приемащи амлодипин, трябва да се ограничи до 20 mg дневно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Предвид ефектите на всяко едно от активните вещества в този комбиниран лекарствен продукт върху бременността и кърменето, ТРИПЛИКСАМ не се препоръчва през първия триместър на бременността. ТРИПЛИКСАМ е противопоказан през втория и третия триместър на бременността.



ТРИПЛИКСАМ е противопоказан по време на кърмене. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови терапията с ТРИПЛИКСАМ, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Бременност

Периндоприл:

Прилагането на АСЕ-инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността (вж. точка 4.4). Прилагането на АСЕ-инхибитори е противопоказано през втория и третия триместър на бременността (вж. точки 4.3 и 4.4).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на АСЕ-инхибитори през първия триместър на бременността не дават възможност да се достигне до заключение; не може обаче да се изключи малко повишаване на риска. Освен в случаите, когато продължаване на лечението с АСЕ-инхибитори се смята за незаменимо, пациентите, които планират бременност, трябва да преминат на алтернативно антихипертонично лечение с доказан профил на безопасност за прилагане по време на бременността. При диагностициране на бременност, лечението с АСЕ-инхибитори трябва незабавно да бъде спряно и ако е подходящо, трябва да започне алтернативна терапия.

Известно е, че експозицията на лечение с АСЕ-инхибитори през втория и третия триместър на бременността индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3).

Ако експозицията на АСЕ-инхибитори е настъпила от втория триместър на бременността, препоръчват се ултразвукови прегледи за изследване на бъбречната функция и черепа.

Деца, чиито майки са приемали АСЕ-инхибитори, трябва да бъдат наблюдавани внимателно за откриване на хипотония (вж. точки 4.3 и 4.4).

Индапамид:

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на индапамид при бременни жени. Продължителната експозиция на тиазиди през третия триместър на бременността може да намали майчиния плазмен обем, както и маточноплацентния кръвоток, което може да причини фетоплацентна исхемия и забавяне на растежа. Освен това, съобщава се за редки случаи на хипогликемия и тромбозитопения при новородени след експозиция близо до термина.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Амлодипин:

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена.

Репродуктивна токсичност е наблюдавана при високи дози в проучвания върху животни (вж. точка 5.3).

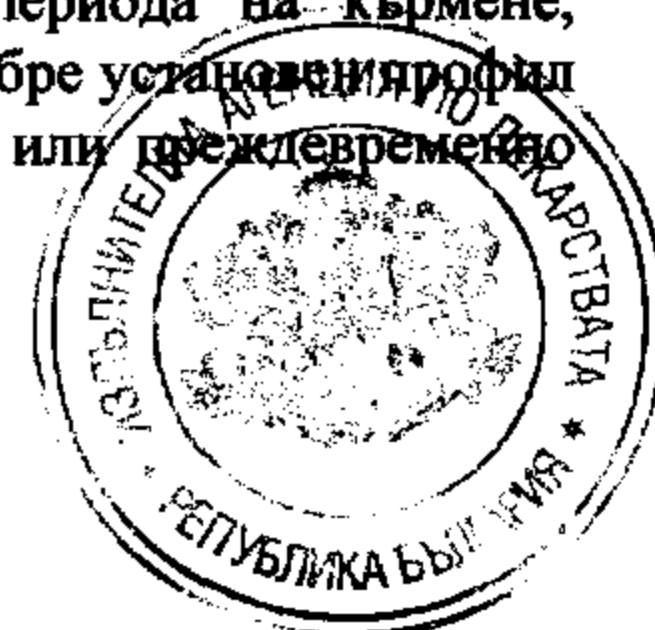
Кърмене

ТРИПЛИКСАМ е противопоказан по време на кърмене.

Периндоприл:

Поради липса на информация относно прилагането на периндоприл в периода на кърмене, Периндоприл не се препоръчва и се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност в периода на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено кърмаче.

Индапамид:



Има недостатъчна информация за екскрецията на индапамид/метаболитите в кърмата. Може да се появи свръхчувствителност към сулфонамидни производни, хипокалиемия. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Индапамид има голямо сходство с тиазидните диуретици, които са свързани в периода на кърмене с понижаването или дори спирането на отделянето на кърма.

Амлодипин:

Не е известно дали амлодипин се екскретира в кърмата.

Фертилитет

Общо за периндоприл и индапамид:

Проучвания за репродуктивна токсичност не показват ефект върху фертилитета при мъжки и женски плъхове (вж. точка 5.3). Не са установени ефекти върху фертилитета при хората.

Амлодипин:

Съобщава се за обратими биохимични промени в главичките на сперматозоидите при някои пациенти, лекувани с калциеви антагонисти. Клиничните данни са недостатъчни относно потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. В едно проучване с плъхове са открити нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания върху ефектите на ТРИПЛИКСАМ върху способността за шофиране и работа с машини.

Периндоприл и индапамид не влияят върху способността за шофиране и работа с машини, но при някои пациенти може да възникнат индивидуални реакции, свързани с ниското кръвно налягане.

Амлодипин може да повлияе в слаба до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите получат замаяване, главоболие, умора, изтощение или гадене, способността им да реагират може да бъде нарушена.

В резултат от това, способността за шофиране или работа с машини може да се наруши. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции при периндоприл, индапамид и амлодипин, представени поотделно, са: замаяване, главоболие, парестезии, сомнолентност, дисгеузия, зрителни нарушения, диплопия, тинитус, световъртеж, палпитации, зачервяване, хипотония (и свързани с хипотонията ефекти), кашлица, диспнея, стомашно-чревни нарушения (коремни болки, констипация, диария, диспепсия, гадене, повръщане, промяна в навика за дефекация), сърбеж, обрив, макулопапулозен обрив, мускулни спазми, подуване на глезените, астения, едем и умора.

Списък в табличен вид на нежеланите реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани по време на лечение с периндоприл, индапамид или амлодипин и са разпределени в следните категории по честоти:

много чести ($\geq 1/10$); чести (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести (от $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$); много редки ($< 1/10000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органни класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота	
		Периндоприл	Индапамид / Амлодипин
Инфекции и инфестации	Ринит	Много редки	Нечести



Системо-органични класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота		
		Периндоприл	Индапамид	Амлодипин
Нарушения на кръвта и лимфната система	Еозинофилия	Нечести *	-	-
	Агранулоцитоза (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки	-
	Апластична анемия	-	Много редки	
	Панцитопения	Много редки	-	-
	Левкопения (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки	Много редки
	Неутропения (вж. точка 4.4)	Много редки	-	-
	Хемолитична анемия	Много редки	Много редки	-
	Тромбоцитопения (вж. точка 4.4)	Много редки	Много редки	Много редки
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	-	Нечести	Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия (вж. точки 4.4 и 4.5)	Нечести *	-	-
	Хиперкалиемия, обратима при спиране на лечението (вж. точка 4.4)	Нечести *	-	-
	Хипонатриемия (вж. точка 4.4)	Нечести *	С неизвестна честота	
	Хипергликемия	-	-	Много редки
	Хиперкалциемия	-	Много редки	-
	Недостиг на калий с хипокалиемия, особено сериозно при някои високорискови популации (вж. точка 4.4)	-	С неизвестна честота	-
Психиатрични нарушения	Безсъние	-	-	Нечести
	Промени в настроението (включително тревожност)	Нечести	-	Нечести
	Депресия	-	-	Нечести
	Нарушения на съня	Нечести	-	-
	Състояние на обърканост	Много редки	-	Редки
Нарушения на нервната система	Замайване	Чести	-	Чести
	Главоболие	Чести	Редки	Чести
	Парестезия	Чести	Редки	Нечести
	Сънливост	Нечести *	-	Чести
	Хипоестезия	-	-	Нечести
	Дисгеузия	Чести	-	Нечести
	Тремор	-	-	Нечести



Системо-органични класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота		
		Периндоприл	Индапамид	Амлодипин
	Синкоп	Нечести *	С неизвестна честота	Нечести
	Хипертонус	-	-	Много редки
	Периферна невропатия	-	-	Много редки
	Екстрапирамидни нарушения (екстрапирамиден симптом)	-	-	С неизвестна честота
	Инсулт, възможно и вторичен поради прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	Много редки	-	-
	Възможност за начало на чернодробна енцефалопатия в случай на намалени чернодробни функции (вж. точки 4.3 и 4.4)	-	С неизвестна честота	-
Нарушения на очите	Зрителни нарушения	Чести	С неизвестна честота	Чести
	Диплопия	-	-	Чести
	Миопия	-	С неизвестна честота	-
	Замъглено виждане	-	С неизвестна честота	-
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус	Чести	-	Нечести
	Световъртеж	Чести	Редки	-
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести *	-	Чести
	Тахикардия	Нечести *	-	-
	Стенокардия (вж. точка 4.4)	Много редки	-	-
	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	Много редки	Много редки	Нечести
	Миокарден инфаркт, възможно и вторичен поради прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	Много редки	-	Много редки
	Torsade de pointes (потенциално фатално) (вж. точки 4.4 и 4.5)	-	С неизвестна честота	-
Съдови нарушения	Зачервяване на лицето	-	-	Чести
	Хипотония (и свързани с	Чести	Много	Нечести



Системо-органични класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота		
		Периндоприл	Индапамид	Амлодипин
	хипотонията ефекти) (вж. точка 4.4)		редки	
	Васкулит	Нечести *	-	Много редки
Респираторни, гръдни и меднастинални нарушения	Кашлица (вж. точка 4.4)	Чести	-	Нечести
	Диспнея	Чести	-	Чести
	Бронхоспазъм	Нечести	-	-
	Еозинофилна пневмония	Много редки	-	-
Стомашно-чревни нарушения	Коремни болки	Чести	-	Чести
	Констипация (запек)	Чести	Редки	Чести
	Диария	Чести	-	Чести
	Диспепсия	Чести	-	Чести
	Гадене	Чести	Редки	Чести
	Повръщане	Чести	Нечести	Нечести
	Суха уста	Нечести	Редки	Нечести
	Промени в навика на дефекация	-	-	Чести
	Хиперплазия на венците	-	-	Много редки
	Панкреатит	Много редки	Много редки	Много редки
	Гастрит	-	-	Много редки
Хепато-билиарни нарушения:	Хепатит (вж. точка 4.4)	Много редки	С неизвестна честота	Много редки
	Жълтеница	-	-	Много редки
	Нарушена чернодробна функция	-	Много редки	-
Нарушения на кожата и на подкожната тъкан	Сърбеж	Чести	-	Нечести
	Обрив	Чести	-	Нечести
	Макулопапуларни обриви		Чести	-
	Уртикария (вж. точка 4.4)	Нечести	Много редки	Нечести
	Ангиоедем (вж. точка 4.4)	Нечести	Много редки	Много редки
	Алоpecia	-	-	Нечести
	Пурпура	-	Нечести	Нечести
	Променен цвят на кожата	-	-	Нечести
	Хиперхидроза	Нечести	-	Нечести
	Екзантем	-	-	Нечести
	Реакция на фоточувствителност	Нечести *	С неизвестна честота (вж. точка 4.4)	Много редки
	Влошаване на псориазис	Редки	-	
	Пемфигоид	Нечести *		
Еритема мултиформе	Много редки	-	Много редки	



Системо-органични класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота		
		Периндоприл	Индапамид	Амлодипин
				редки
	Синдром на Steven Johnson	-	Много редки	Много редки
	Ексфолиативен дерматит	-	-	Много редки
	Токсична епидермална некролиза	-	Много редки	-
	Едем на Quincke	-	-	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулни спазми	Чести	-	Чести
	Оток на глезените	-	-	Чести
	Артралгия	Нечести *	-	Нечести
	Миалгия	Нечести *	-	Нечести
	Болки в гърба	-	-	Нечести
	Възможно влошаване на предварително съществуващ системен лупус еритематодес	-	С неизвестна честота	-
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Микционни нарушения	-	-	Нечести
	Никтурия	-	-	Нечести
	Полакиурия	-	-	Нечести
	Остра бъбречна недостатъчност	Много редки	-	-
	Бъбречна недостатъчност	Нечести	Много редки	-
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	Нечести	-	Нечести
	Гинекомастия	-	-	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Чести	-	Чести
	Умора	-	Редки	Чести
	Оток	-	-	Много чести
	Болки в гръдния кош	Нечести *	-	Нечести
	Болки	-	-	Нечести
	Общо неразположение	Нечести *	-	Нечести
	Периферен оток	Нечести *	-	-
	Фебрилитет	Нечести *	-	-
Изследвания	Увеличаване на теглото	-	-	Нечести
	Намаляване на теглото	-	-	Нечести
	Повишена урея в кръвта	Нечести *	-	-
	Повишен креатинин в кръвта	Нечести *	-	-
	Повишен билирубин в кръвта	Редки	-	-
	Повишени чернодробни ензими	Редки	С неизвестна честота	Много редки
	Намален хемоглобин и намален хематокрит (вж. точка 4.4)	Много редки		



Системо-органични класове по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота		
		Периндоприл	Индапамид	Амлодипин
	Удължен QT интервал при електрокардиограма (вж. точки 4.4 и 4.5)	-	C неизвестна честота	-
	Повишена глюкоза в кръвта	-	C неизвестна честота	-
	Повишена пикочна киселина в кръвта	-	C неизвестна честота	-
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Падане	Нечести *	-	-

* Честотата е изчислена по данни от клинични изпитвания за нежелани лекарствени реакции, откривани чрез спонтанни съобщения

Съобщени са случаи на Синдром на неправилна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH) при употребата на други ACE инхибитори. SIADH може да се счита като много рядко, но възможно усложнение, свързано с лечение с ACE инхибитор, включително с периндоприл.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ №8

1303 София

тел:+359 28903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма информация относно предозиране на ТРИПЛИКСАМ при хора.

За периндоприл/индапамид комбинацията

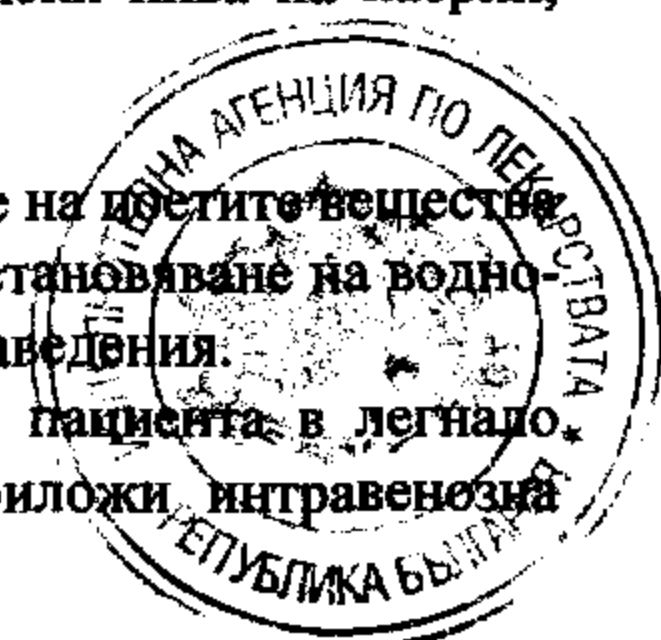
Симптоми

Най-вероятните нежелани реакции в случай на предозиране на комбинацията от периндоприл/индапамид би била хипотонията, свързана понякога с гадене, повръщане, крампи, замаяване, сънливост, психична обърканост, олигурия, която може да прогресира до анурия (поради хиповолемия). Може да възникне нарушение на солевия и водния баланс (ниски нива на натрий, ниски нива на калий).

Лечение

Началните мерки, които трябва да се предприемат, включват бързо елиминиране на изветите вещества със стомашна промивка и/или въвеждане на активен въглен, последвани от възстановяване на водно-електролитното равновесие до нормално състояние в специализирани лечебни заведения.

При поява на изразена хипотония, тя може да се лекува чрез поставяне на пациента в легнало положение с ниско разположена глава. При необходимост може да се приложи интравенозна



инфузия на изотоничен физиологичен разтвор или да се използват други методи за повишаване на обема на течностите.

Периндоприлатът, който е активната форма на периндоприла, може да се диализира (вж. точка 5.2).

За амлодипин

Опитът с умишлено предозиране при хора е ограничен.

Симптоми

Наличните данни предполагат, че значителното предозиране би могло да доведе до тежка периферна вазодилатация и възможно до рефлексна тахикардия. Съобщавано е за изразена и вероятно продължителна системна хипотония до шоково състояние и шок, включително с фатален изход.

Лечение

Клинично значимата хипотония, дължаща се на предозиране с амлодипин, изисква предприемане на активни мерки за поддържане на функциите на сърдечно-съдовата система, включително често мониториране на сърдечната и дихателната функции, повдигане на крайниците и насочване на вниманието към циркулаторния обем и диурезата.

Въвеждането на вазоконстриктор може да помогне за възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане, при условие че няма противопоказания за употребата му. Интравенозен калциев глюконат може да окаже благоприятен ефект за преодоляване на ефектите от блокадата на калциевите канали. В някои случаи може да е от полза стомашна промивка. Приложението на активен въглен при здрави доброволци до два часа след прием на 10 mg амлодипин е намалило степента на абсорбция на амлодипин.

Тъй като амлодипин се свързва във висок процент с плазмените протеини, диализата вероятно няма да е от полза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: ACE-инхибитори, комбинации. ACE инхибитори, блокери на калциевите канали и диуретици. АТС код: C09BX01

ТРИПЛИКСАМ е комбинация от три антихипертензивни компонента с допълващи се механизми на действие за контролиране на кръвното налягане при пациенти с хипертония. Периндоприл аргининовата сол е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим, индапамид е хлорсулфамоилов диуретик и амлодипин е инхибитор на нахлуването на калциеви йони от дихидропиридиновата група. Фармакологичните свойства на ТРИПЛИКСАМ се дължат на всеки един от тези компоненти, взети поотделно. Освен това, комбинацията от периндоприл/индапамид показва адитивен синергизъм в сравнение с антихипертензивните ефекти на двете вещества.

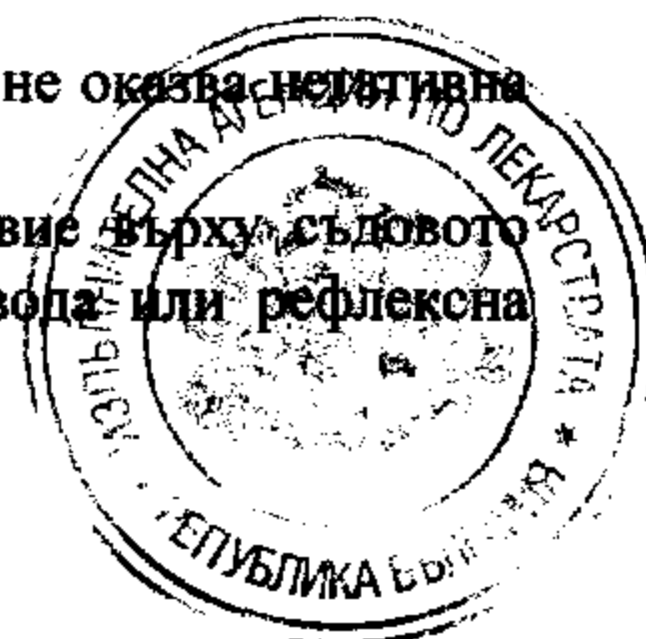
Механизъм на действие

Периндоприл:

Периндоприл е инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE-инхибитор), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II - вазоконстрикторно вещество; в допълнение на това, ензимът стимулира секрецията на алдостерон от кората на надбъбреците и стимулира разграждането на брадикинина - вазодилатиращо вещество, до неактивни хептапептиди.

Резултатът от това е:

- намаляване на секрецията на алдостерон,
- повишаване на плазмената активност на ренина, тъй като алдостеронът вече не оказва негативна обратна връзка,
- намаляване на общото периферно съпротивление с преимуществено действие върху съдовото русло в мускулите и бъбреците, без съпровождаща задръжка на соли и вода или рефлексна тахикардия при хронично лечение.



Антихипертоничното действие на периндоприла настъпва и при пациенти с ниски или нормални нива на ренин.

Периндоприл действа чрез активния си метаболит - периндоприлат. Останалите метаболити са неактивни.

Периндоприл намалява работата на сърцето:

- чрез вазодилаторен ефект върху вените, вероятно причинен от промени в метаболизма на простагландините: намаляване на преднатоварването,
- чрез намаляване на общото периферно съпротивление: намаляване на следнатоварването.

Проучванията, проведени при пациенти със сърдечна недостатъчност, са показали следното:

- намаляване на налягането на пълнене на лявата и дясната камера,
- намаляване на общото периферно съдово съпротивление,
- повишаване на минутния обем на сърцето и подобряване на сърдечния индекс,
- повишаване на регионалния кръвоток в мускулите.

При степ-тестовите с физическо натоварване също се наблюдава подобрене.

Индапамид:

Индапамид е сулфонамидно производно с индолов пръстен, което фармакологично е свързано с диуретиците от тиазидната група. Индапамид инхибира ре-абсорбцията на натрий в разширения сегмент на кортекса. Това повишава екскрецията на натрий и хлориди с урината, а в по-малка степен – екскрецията на калий и магнезий, с което повишава диурезата и осъществява своето антихипертонично действие.

Амлодипин:

Амлодипин е инхибитор на входящия калциев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калциевите йони) и инхибира трансмембрания входящ поток на калциеви йони в сърдечната и съдовата гладка мускулатура.

Фармакодинамични ефекти

Периндоприл/индапамид:

При пациенти с хипертония, независимо от възрастта им, комбинацията периндоприл/индапамид води до дозозависим антихипертоничен ефект върху диастолното и систолното налягане в легнало и изправено положение. По време на провеждане на клинични изпитвания, едновременното прилагане на периндоприл и индапамид е довело да антихипертензивни ефекти със синергичен характер, в сравнение със всеки един от продуктите, приложен самостоятелно.

Периндоприл:

Периндоприл е активен при всички степени на хипертония: лека до умерена или тежка. Намаляването на систолното и диастолното артериално налягане се наблюдава в легнало и в изправено положение.

Антихипертоничната активност след еднократна доза е максимална между 4-ия и 6-ия час и се поддържа в продължение на 24 часа.

Висока степен на остатъчна блокада на ангиотензин-конвертиращия ензим се установява на 24-ия час, като тя е приблизително 80%.

При пациенти, които отговарят на лечението, нормализираното кръвно налягане се постига след един месец и се поддържа без тахифилаксия.

Спирането на лечението не води до "рибаунд" (рикуширащ) ефект по отношение на хипертонията.

Периндоприл има вазодилаторни свойства и възстановява еластичността на главните артериални трункуси, коригира хистоморфометричните изменения на артериалната резистентност и води до редуция на левокамерната хипертрофия.

Добавянето при необходимост на тиазиден диуретик води до адитивен синергизъм.

Комбинацията от инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим с тиазиден диуретик намалява риска от хипокалиемия, свързан със самостоятелното прилагане на диуретик.

Индапамид:



Индапамид като монотерапия има антихипертоничен ефект с продължителност от 24 часа. Този ефект настъпва при дози, при които диуретичните свойства са минимални.

Неговото антихипертонично действие е пропорционално на подобряването на артериалния комплайанс и на намаляването на общото и на артериоларното периферно съдово съпротивление.

Индапамид намалява левокамерната хипертрофия.

След определена доза, тиазидните диуретици и техните производни достигат плато на антихипертензивния си ефект, но техните нежелани реакции продължават да се увеличават. Тази доза не би трябвало да се надвишава, ако липсва ефект от лечението.

Освен това е доказано, че в краткосрочен, средносрочен и дългосрочен план при пациенти с хипертония индапамид:

- няма ефект върху липидния метаболизъм: триглицеридите, LDL-холестерол и HDL-холестерол;
- няма ефект върху въглехидратния метаболизъм, включително и при хипертоници с диабет.

Амлодипин:

Механизмът на антихипертоничното действие на амлодипина се дължи на пряк релаксантен ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм, по който Амлодипин облекчава стенокардната болка за сега не е напълно изяснен, но Амлодипин намалява общия исхемичен товар чрез следните два вида действие:

Амлодипин разширява периферните артериоли и така намалява общото периферно съпротивление (следнатоварването), срещу което работи сърцето. Тъй като сърдечната честота остава постоянна, описаното разтоварване на сърцето намалява консумация на енергия и кислородните нужди на миокарда.

Механизмът на действие на амлодипина включва вероятно и дилатация на главните коронарни артерии и коронарните артериоли, както в нормалните, така и в исхемичните зони. Дилатацията повишава снабдяването на миокарда с кислород при пациенти с коронарен спазъм (ангина на Prinzmetal или вариантна ангина).

При пациенти с хипертония еднократната дневна доза амлодипин осигурява клинично значимо намаляване на кръвното налягане и в легнало, и в изправено положение през целия 24-часов интервал. Поради бавното начало на действието му, острата хипотония не е характерна при приложението на амлодипин.

Амлодипин не се свързва с неблагоприятни метаболитни ефекти или промени в плазмените липиди и е подходящ за употреба при пациенти с астма, диабет и подагра.

Клинична ефикасност и безопасност

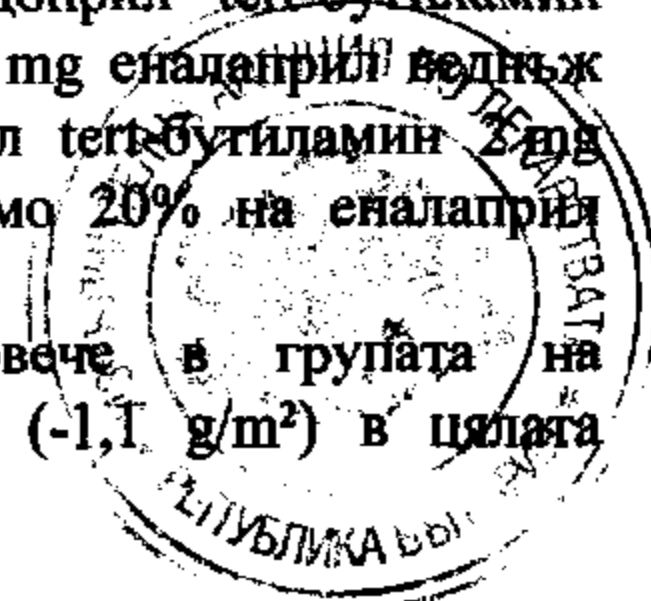
ТРИПЛИКСАМ не е проучван за заболяемост и смъртност.

Периндоприл /индапамид:

При проучването PICXEL - многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо проучване с активна контрола, е направена оценка на ефекта от комбинацията периндоприл/индапамид в сравнение с еналаприл като монотерапия върху LVH (левокамерната хипертрофия) чрез ехокардиографско изследване.

В PICXEL хипертонични пациенти с LVH (която е дефинирана като индекс на масата на лявата камера (LVMI) > 120 g/m² при мъже и > 100 g/m² при жени) са били рандомизирани или да приемат периндоприл tert-бутиламин 2 mg (еквивалентен на 2,5 mg периндоприл аргинин)/индапамид 0,625 mg, или еналаприл 10 mg веднъж дневно за период на лечение от една година. Дозата е била адаптирана съобразно контрола на кръвното налягане, до 8 mg периндоприл tert-бутиламин (еквивалентен на 10 mg периндоприл аргинин) и 2,5 mg индапамид или 40 mg еналаприл веднъж дневно. Само 34% от пациентите са останали на лечение с периндоприл tert-бутиламин 2 mg (еквивалентен на 2,5 mg периндоприл аргинин)/индапамид 0,625 mg (спрямо 20% на еналаприл 10 mg).

В края на лечението LVMI намаляла статистически значимо повече в групата на периндоприл/индапамид (-10,1 g/m²), отколкото в групата на еналаприл (-1,1 g/m²) в цялата



популация на рандомизираните пациенти. Междугруповата разлика в промяната на LVMI е била -8,3 (95% CI (-11,5;-5,0), $p < 0,0001$).

По-добър ефект по отношение на LVMI е бил постигнат при по-високи от дозите в одобрените периндоприл/индапамид 2,5 mg/0,625 mg и периндоприл/индапамид 5 mg/1,25 mg.

По отношение на кръвното налягане, изчислените медианни междугрупови разлики в рандомизираната популация са били съответно -5,8 mmHg (95% CI (-7,9; -3,7), $p < 0,0001$) за систолното кръвно налягане и -2,3 mmHg (95% CI (-3,6;-0,9), $p = 0,0004$) за диастолното кръвно налягане, в полза на групата на периндоприл/индапамид.

Проучването ADVANCE е многоцентрово, международно, рандомизирано, с 2x2 факториален замисъл клинично изпитване, целта на което е да се направи оценка на ползата от намаляване на кръвното налягане с фиксирана дозова комбинация от периндоприл / индапамид в сравнение с плацебо, надхвърлящи тези при стандартната терапия (и двойно-сляпо сравняване) и на базиращата се на гликлазид с модифицирано освобождаване (gliclazide MR) интензивна стратегия за контрол на глюкозата (целевы стойности на HbA1c от 6,5% или по-малко) в сравнение със стандартен контрол на глюкозата (проучване PROBE [Проспективно, рандомизирано, незаслепено проучване със заслепена оценка]) върху големи макросъдови и микросъдови събития при пациенти с диабет тип 2.

Първичният критерий за крайна оценка е бил съставна величина от големи макросъдови (сърдечносъдова смърт, нефатален миокарден инфаркт, нефатален инсулт) и микросъдови (новопоявила се или влошила се нефропатия и очно заболяване) събития.

В проучването са участвали общо 11 140 пациенти с диабет тип 2 (средни стойности: възраст 66 години, индекс на телесната маса (BMI) 28 kg/m², давност на диабета 8 години, HbA1c 7,5% и SBP/DBP 145/81 mmHg). От тях, 83% са имали хипертония, 32% и 10% съответно са имали анамнеза за макро- или микро- съдови заболявания и 27% са имали микроалбуминурия. Едновременно прилаганите лечения са включвали средства за намаляване на кръвното налягане (75%), средства за намаляване на липидите (35% предимно статини 28%), аспирин или други антитромбоцитни средства (47%).

След 6-седмичен въвеждащ период на незаслепен прием на комбинацията периндоприл/индапамид и обичайния намаляващ нивата на глюкозата медикамент, пациентите на случаен принцип са били разпределени да получават плацебо (n=5571) или комбинацията от периндоприл / индапамид (n=5569).

След проследяване със средна продължителност от 4,3 години, лечението с периндоприл/индапамид е дало като резултат статистически значимо намаляване на относителния риск 9 % по първичния критерий за крайна оценка (95% CI, [0,828; 0,996]=0,041).

Движещата сила на тази полза е било статистически значимо намаляване на относителния риск с 14% по отношение на общата смъртност (95CI [0,75; 0,98] $p=0,025$), с 18% по отношение на сърдечносъдовата смъртност (95%CI [0,68; 0,98], $p=0,027$) и с 21% по отношение на общия брой бъбречни събития (95%CI [0,74; 0,86], $p<0,001$) в групата на периндоприл/индапамид в сравнение с плацебо групата.

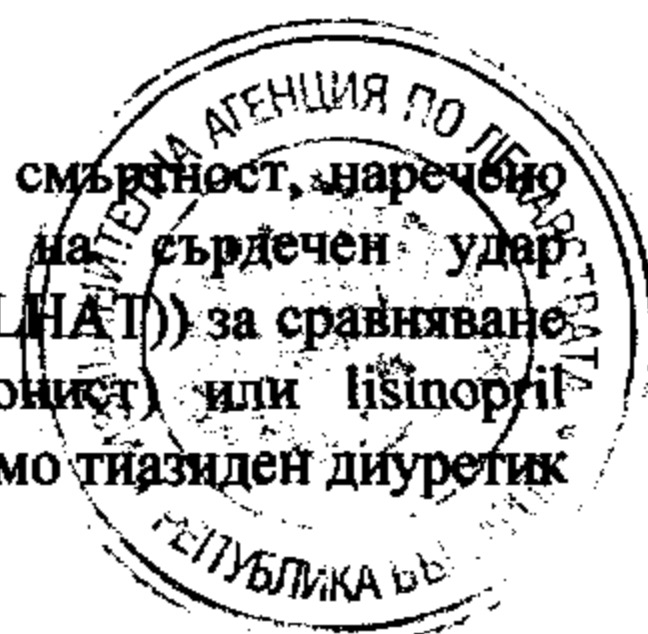
В представляващата интерес подгрупа на пациентите с хипертония, намаляването на относителния риск е било 9 % по отношение на сумарния брой на големите макро-съдови и микро-съдови събития в групата на периндоприл/индапамид в сравнение с плацебо групата (95%CI [0,82; 1,00], $p=0,052$).

Установено е също така статистически значимо намаляване на относителния риск с 16 % по отношение на общата смъртност (95%CI [0,73; 0,97], $p=0,019$), с 20% по отношение на сърдечно-съдовата смъртност (95%CI [0,66; 0,97], $p=0,023$) и с 20 % по отношение на сумарния брой на всички бъбречни събития (95%CI [0,73; 0,87], $p<0,001$) в групата на периндоприл/индапамид в сравнение с плацебо групата.

Ползите от интервенцията на намаляване на кръвното налягане са били независими от онези, наблюдавани при интензивната стратегия за контролиране на глюкозата.

Амлодипин:

Проведено е рандомизирано, двойно-сляпо проучване върху заболеваемост и смъртност, наречено антихипертонично и понижаващо липидите лечение за профилактика на сърдечен удар (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)) за сравняване на нови лекарствени терапии: амлодипин 2,5-10 mg/ден (калциев антагонист) или lisinopril (лизиноприл) 10-40 mg/ден (АСЕ-инхибитор) като лечения от първа линия спрямо тиазиден диуретик - хлорталидон 12,5-25 mg/ден при лека до умерена хипертония."



Рандомизирани са били общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 години или по-възрастни и са били проследявани в продължение на средно 4,9 години. Пациентите са имали най-малко още един допълнителен рисков фактор за коронарна болест на сърцето, включващ: предшестващ миокарден инфаркт или мозъчен удар (> 6 месеца преди включване в проучването) или документация за друго атеросклеротично сърдечносъдово заболяване (общо 51,5%), захарен диабет от тип 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана с електрокардиограма или ехокардиография (20,9%), тютюнопушене към момента на проучването (21,9%).

Първичният критерий за крайна оценка е бил съставна величина от фатална коронарна болест на сърцето и не-фатален миокарден инфаркт. Не е установено наличие на статистически значима разлика по отношение на първичния критерий за крайна оценка между лечението на база амлодипин и лечението на база хлорталидон: съотношението на риска (RR) е било 0,98 при 95% CI (0,90-1,07) $p=0,65$. Сред вторичните критерии за крайна оценка се установява, че статистически значимо по-висока е била честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставния комбиниран сърдечносъдов критерий за крайна оценка) в групата на амлодипин, в сравнение с групата на хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%, при съотношение на риска (RR) от 1,38 (95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Не е установено обаче наличие на статистически значима разлика по отношение на първичния критерий за крайна оценка между лечението на база амлодипин и лечението на база хлорталидон: съотношението на риска (RR) е било 0,96 при 95% CI (0,89-1,02) $p=0,20$.

Данни от клиничните проучвания за двойната блокада на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS):

Две големи рандомизирани контролирани проучвания – ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial - текущо глобално изпитване за крайни точки на телмисартан, самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (Клинично проучване свързано с развитие на нефропатия при диабет, проведено от Министерство по въпросите на ветераните) – проучват употребата на комбинацията от ACE инхибитор и ангиотензин II-рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено при пациенти с анамнеза за сърдечно-съдова или мозъчносъдова болест, или захарен диабет тип 2, придружени с данни за увреждане на ефекторни органи. VA NEPHRON-D е проучване при пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значим благоприятен ефект върху бъбречните и/или сърдечно-съдовите последици и смъртност, като същевременно са наблюдавани повишен риск от хиперкалиемия, остро увреждане на бъбреците и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Като се имат предвид сходните им фармакодинамични свойства, тези резултати са приложими и за други ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери.

ACE инхибитори и ангиотензин II-рецепторни блокери следователно не трябва да се използват едновременно при пациенти с диабетна нефропатия.

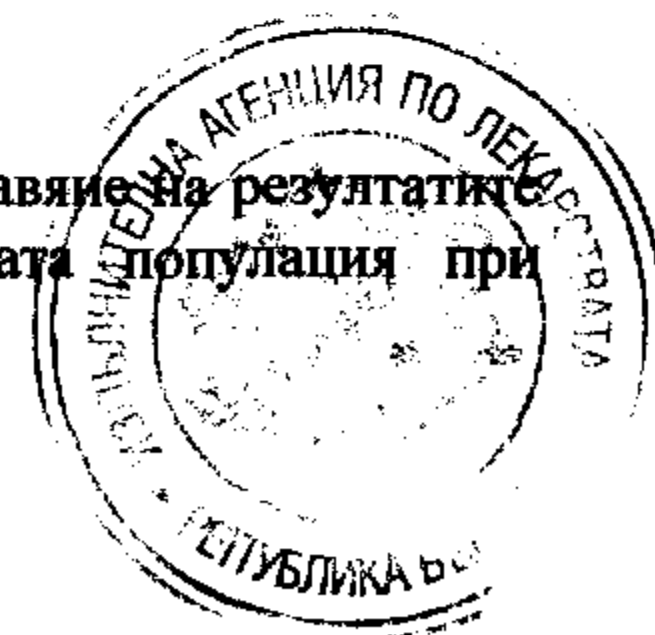
ALTITUDE (Клинично проучване проведено с алискирен при пациенти със захарен диабет тип 2 с използване на сърдечно-съдови и бъбречни заболявания като крайни точки) е проучване, предназначено да изследва ползата от добавянето на алискирен към стандартна терапия с ACE инхибитор или ангиотензин II-рецепторен блокер при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечно-съдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от неблагоприятни последици. Както сърдечно-съдовата смърт, така и инсултът са по-чести в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо, а представляващите интерес нежелани събития и сериозни нежелани събития (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) се съобщават по-често в групата на алискирен, отколкото в групата на плацебо.

Педиатрична популация:

Липсват данни относно ТРИПЛИКСАМ при деца.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултати от проучванията с ТРИПЛИКСАМ във всички подгрупи на педиатричната популация при хипертония (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства



ТРИПЛИКСАМ:

Едновременното прилагане на периндоприл/индапамид и амлодипин не променя техните фармакокинетични свойства в сравнение със самостоятелното им прилагане.

Периндоприл:

Абсорбция и бионаличност

След перорално приложение, абсорбцията на периндоприл протича бързо с достигане на пикови плазмени концентрации в рамките на 1 час (Периндоприл е прекурсор и активният метаболит е периндоприлат). Плазменият полуживот на периндоприла е равен на 1 час. Приемът на храна намалява конверсията до периндоприлат, оттам и бионаличността, поради което периндоприл аргинин трябва да се прилага перорално като еднократна дневна доза сутрин и преди хранене.

Разпределение

Обемът на разпределение е около 0,2 l/kg за несвързания периндоприлат. Степента на свързване на периндоприлат с плазмените протеини е 20%, особено с ангиотензин-конвертиращия ензим, но зависи от концентрацията.

Биотрансформация

Периндоприл е прекурсор. Двадесет и седем процента от приложената доза от периндоприл достига циркулацията под формата на активния метаболит - периндоприлат. Освен активния периндоприлат, Периндоприл дава още пет метаболита, които са неактивни. Пикови плазмени концентрации на периндоприлат се достигат в рамките на 3 до 4 часа.

Елиминиране

Периндоприлатът се елиминира с урината и крайният елиминационен полуживот на несвързаната фракция е около 17 часа, резултат от което е постигане на стационарно състояние в рамките на 4 дни.

Линейност/нелинейност

Доказана е линейна зависимост между дозата на периндоприла и плазмената му експозиция.

Специални популации

- *Хора в старческа възраст:* При пациенти в старческа възраст, както и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност, елиминирането на периндоприл е намалено.
- *Пациенти с бъбречно увреждане:* Желателно е коригиране на дозата при бъбречна недостатъчност в зависимост от степента на увреждане (креатининов клирънс).
- *В случай на диализа:* клирънсът на периндоприлат е равен на 70 ml/min.
- *Пациенти с цироза:* Фармакокинетиката на периндоприла се променя, чернодробният клирънс на родителската молекула намалява наполовина. Не намалява обаче количеството на образувания периндоприлат и поради това не се налага корекция на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Индапамид:

Абсорбция

Индапамид се абсорбира бързо и цялостно от храносмилателния тракт.

Максимална плазмена концентрация при хора се постига приблизително един час след перорално прилагане на продукта.

Разпределение

Свързването с плазмените белтъци е 79 %.

Метаболизъм и елиминиране

Времето на полуелиминиране е между 14 и 24 часа (средно 18 часа). Многократното въвеждане не води до кумулация.

Елиминирането е главно с урината (70 % от дозата) и фекалиите (22 %) под формата на неактивни метаболити.



Специални популации

Фармакокинетичните свойства не се променят при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Амлодипин:

Абсорбция и бионаличност

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре с пикови кръвни нива между 6 и 12 часа след приема. Изчислената абсолютна бионаличност е между 64 и 80%.

Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Разпределение

Обемът на разпределение е около 21 l/kg. *In vitro* проучвания показват, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини.

Метаболизъм

Амлодипин се метаболизира във висока степен от черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от първоначалното съединение и 60% от метаболитите се екскретират в урината.

Елиминиране

Крайният полуживот на елиминиране от плазмата е около 35-50 часа и е съвместим с еднократно дневно дозиране.

Специални популации

- Употреба при пациенти в старческа възраст: времето за достигане на максимална плазмена концентрация на амлодипин е сходно при лица в старческа възраст и по-млади лица. Клирънсът на амлодипин показва тенденция към по-ниски стойности с последващо повишение на AUC и елиминационния полуживот при пациенти в старческа възраст. Нарастването на AUC (площта под кривата време-концентрация) и времето на полуелиминиране при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са били според очакваното за проучваната възрастова група пациенти.
- Употреба при пациенти с нарушена чернодробна функция: Съществуват силно ограничени клинични данни относно приемането на амлодипин от пациенти с нарушена чернодробна функция. Пациенти с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин в резултат на удължения полуживот и повишаването на AUC с около 40-60%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Периндоприл:

При проучвания за хронична токсичност при перорален прием (плъхове и маймуни), таргетният орган е бил бъбрекът с обратими увреждания.

Не е установена мутагенност нито при *in vitro*, нито при *in vivo* изследвания.

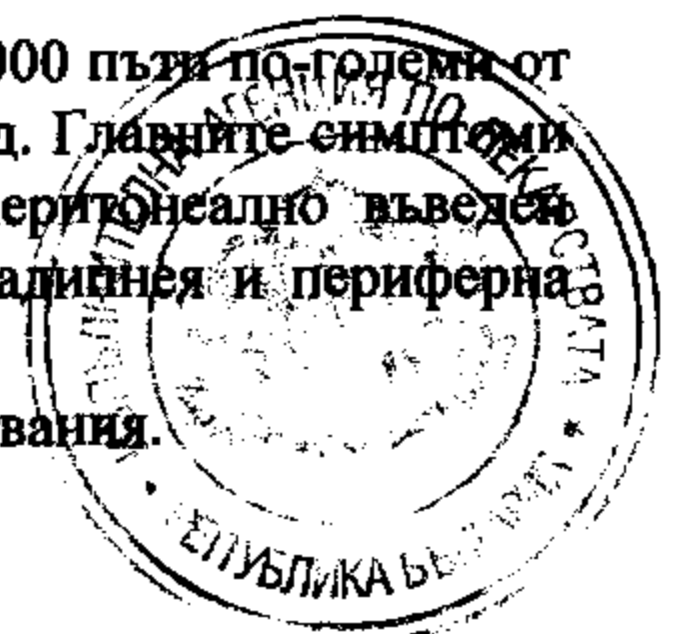
Репродуктивните токсикологични проучвания (плъхове, мишки, зайци и маймуни) не показват признаци за наличие на ембриотоксичност или тератогенност. За инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, като клас обаче е установено, че индуцират нежелани реакции върху късното развитие на плода, които водят до смърт на плода и вродени ефекти при гризачи и зайци: наблюдавани са бъбречни лезии и повишаване на пери- и постнаталната смъртност. Фертилитетът не е бил нарушен нито при мъжки, нито при женски плъхове.

Не е наблюдавана карциногенност при проучвания в дългосрочен план при плъхове и мишки.

Индапамид:

Най-високите дози въведени перорално при различни видове животни (40 до 8000 пъти по-големи от терапевтичната доза) показват засилване на диуретичните ефекти на индапамид. Главните симптоми на отравяне в проучвания за остра токсичност с интравенозно или интраперитонеално въвеждане на индапамид са свързани с фармакологичното действие на индапамид, т.е. брадикардия и периферна вазодилатация.

Индапамид не показва мутагенни и карциногенни свойства в проведените изпитвания.



Проучванията за репродуктивна токсичност не са показали ембриотоксичен или тератогенен ефект при плъхове, мишки и зайци.

Фертилитетът не е бил нарушен нито при мъжки, нито при женски плъхове.

Периндоприл/индапамид:

Комбинацията периндоприл/индапамид има леко повишена токсичност в сравнение с токсичността на отделните компоненти. При плъхове липсва видимо потенциране на бъбречните прояви. Комбинацията обаче води до стомашно-чревна токсичност при кучета и изглежда ефектите на майчина токсичност нарастват при плъхове (в сравнение с периндоприл).

Все пак, тези нежелани реакции се появяват при нива на дозата, които съответстват на силно изразените граници на безопасност в сравнение с използваните терапевтични дози.

Предклиничните проучвания, проведени поотделно за периндоприл и индапамид не показват генотоксичност, карциногенен или тератогенен потенциал.

Амлодипин:

Проучвания върху репродуктивността при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на потомството при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

Няма ефекти върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки за 64 дни и женски за 14 дни преди оплождане) в дози над 10 mg/kg/ден (8 пъти* по-високи от максимално препоръчителната за хора доза от 10 mg, изчислена на база mg/m²). В друго проучване, в което мъжки плъхове са били третирани с амлодипин безилат за 30 дни в дози, сравними с тези при човека на базата mg/kg, се установява намаляване в плазмата на фоликуло-стимулиращия хормон и на тестостерона, както и намаляване на плътността на спермата и на броя зрели сперматозоиди и сертолиеви клетки.

Плъхове и мишки, третирани с амлодипин, добавян в храната им в продължение на две години в концентрации, изчислени така, че да осигурят нива на дневната доза от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден не показват признаци на карциногенност. Най-високата доза (при мишки равна, а при плъхове два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена за mg/m²) е била близка до максималната толерирана доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучванията за мутагенност не показват лекарствено обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

*изчислена за пациенти с тегло 50 kg

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Компонент от калциевокарбонатно нишесте: Калциев карбонат 90%, царевично нишесте, прежелатинизирано 10%

Целулоза, микрокристална (E460),

Кроскармелоза натрий (E468),

Магнезиев стеарат (E572),

Силициев диоксид, колоиден, безводен,

Прежелатинизирано нишесте

Филмиращо покритие:

Глицерол (E422),

Хипромелоза бmPa.s (E464),

Макрогол 6000,

Магнезиев стеарат (E572),

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости



Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

За опаковката от 28 и 30 филмирани таблетки, годността за използване след първото отваряне е 30 дена.

За опаковката от 100 филмирани таблетки, годността за използване след първото отваряне е 100 дена.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

10, 28 или 30 филмирани таблетки в полипропиленова опаковка за таблетки, снабдена с редуктор на потока от полиетилен с ниска плътност и запушалка от полиетилен с ниска плътност, снабдена със сушител.

100 филмирани таблетки в опаковка за таблетки от полипропилен с висока плътност, със запушалка от полипропилен, снабдена със сушител.

Кутии по 10, 28, 30, 60 (2 опаковки по 30 таблетки), 84 (3 опаковки по 28 таблетки), 90 (3 опаковки по 30 таблетки), 100 и 500 таблетки (5 опаковки по 100 таблетки).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20140076
20140077
20140078
20140079

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27 март 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА:

