

НД РБ

9030 - 2020



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Трипликсам 5 мг/1,25 мг/5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Трипликсам 5 мг/1,25 мг/10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Трипликсам 10 мг/2,5 мг/5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Трипликсам 10 мг/2,5 мг/10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой
периндоприла аргинин / индапамид / амлодипин

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

3,395 мг периндоприла, что эквивалентно 5 мг периндоприла аргинина, 1,25 мг индапамида и 6,935 мг амлодипина бесилата, что эквивалентно 5 мг амлодипина.
3,395 мг периндоприла, что эквивалентно 5 мг периндоприла аргинина, 1,25 мг индапамида и 13,870 мг амлодипина бесилата, что эквивалентно 10 мг амлодипина.
6,790 мг периндоприла, что эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина, 2,5 мг индапамида и 6,935 мг амлодипина бесилата, что эквивалентно 5 мг амлодипина.
6,790 мг периндоприла, что эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина, 2,5 мг индапамида и 13,870 мг амлодипина бесилата, что эквивалентно 10 мг амлодипина.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Трипликсам 5/1,25/5 мг: продолговатые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, 9,75 мм в длину и 5,16 мм в ширину, с гравировкой  на одной стороне и логотипом компании  на другой.

Трипликсам 5/1,25/10 мг: продолговатые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, 10,7 мм в длину и 5,66 мм в ширину, с гравировкой  на одной стороне и логотипом компании  на другой.

Трипликсам 10/2,5/5 мг: продолговатые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, 11,5 мм в длину и 6,09 мм в ширину, с гравировкой  на одной стороне и логотипом компании  на другой.

Трипликсам 10/2,5/10 мг: продолговатые таблетки белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, 12,2 мм в длину и 6,46 мм в ширину, с гравировкой  на одной стороне и логотипом компании  на другой.

4. КЛИНИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

4.1 Показания к применению

Трипликсам назначается в качестве препарата замены для лечения эссенциальной гипертензии пациентам, достигшим адекватного контроля заболевания при приеме комбинации периндоприла/индапамида с фиксированной дозой и амлодипина в тех же дозах, что и в комбинированном препарате.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Одна покрытая пленочной оболочкой таблетка Трипликсама 1 раз в сутки, предпочтительно утром до еды.

Комбинация с фиксированной дозой не подходит для начальной терапии. Если необходимо изменить дозировку, следует титровать дозы компонентов препарата по отдельности.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек (см. разделы 4.3 и 4.4):

При тяжелом нарушении функции почек (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин) лечение противопоказано.

Пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) противопоказан Трипликсам в дозировках 10 мг/2,5 мг/5 мг и 10 мг/2,5 мг/10 мг. Рекомендуется начать лечение с подбора подходящей дозы каждого компонента препарата по отдельности.

При последующем наблюдении необходимо часто контролировать уровни креатинина и калия. Сочетанное применение периндоприла с алискиреном противопоказано пациентам с нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) (см. раздел 4.3).

Нарушение функции печени (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2)

Трипликсам противопоказан при тяжелом нарушении функции печени.

Пациентам с нарушением функции печени от легкой до средней степени тяжести Трипликсам следует назначать с осторожностью, так как рекомендации по дозировкам амлодипина для таких пациентов не разработаны.

Пожилые люди (см. раздел 4.4)

Выведение периндоприлата у пожилых людей замедлено (см. раздел 5.2).

Пожилым людям следует назначать Трипликсам с учетом функции почек (см. раздел 4.3).

Дети и подростки

Безопасность и эффективность Трипликсама у детей и подростков не установлена. Данных нет.

Способ применения

Внутрь.

4.3 Противопоказания

- Пациенты, находящиеся на диализе.
- Пациенты с нелеченой сердечной недостаточностью в стадии декомпенсации.
- Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин).
- Нарушение функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина ниже 60 мл/мин) при дозах Трипликсама, содержащих комбинацию периндоприла/индапамида 10 мг/2,5 мг (т.е. Трипликсам 10 мг/2,5 мг/5 мг и 10 мг/2,5 мг/10 мг).
- Гиперчувствительность к действующим веществам, другим сульфонидам, производным дигидропиридина, другим ингибиторам АПФ или вспомогательным веществам, перечисленным в разделе 6.1.
- Ангioneвротический отек (отек Квинке) в анамнезе, связанный с приемом ингибитора АПФ в прошлом (см. раздел 4.4).
- Наследственный/идиопатический ангионевротический отек.
- Второй и третий триместры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6).
- Печеночная энцефалопатия.
- Тяжелое нарушение функции печени.
- Гипокалиемиа.
- Тяжелая гипотензия.
- Шок, включая кардиогенный шок.

- Обструкция выходного отдела левого желудочка (напр., аортальный стеноз тяжелой степени).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.
- Одновременное использование Трипликсама вместе с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73м²) (см. разделы 4.5 и 5.1).
- Одновременное применение с терапией сакубитрилом и валсартаном. Между приемом последней дозы сакубитрила и валсартана и началом лечения препаратом Трипликсам необходимо выдержать интервал не менее 36 часов (см. разделы 4.4 и 4.5).
- Экстракорпоральные процедуры, при которых кровь контактирует с отрицательно заряженными поверхностями (см. раздел 4.5).
- Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. раздел 4.4).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Все указанные ниже предупреждения относительно каждого компонента касаются и комбинированного препарата Трипликсам с фиксированной дозой.

Особые предупреждения

Литий

Совместное применение лития и комбинации периндоприла/индапамида обычно не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Доказано, что одновременное применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск гипотензии, гиперкалиемии и вызывает снижение функции почек (включая развитие острой почечной недостаточности). Поэтому двойная блокада РААС путем комбинированного использования ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1).

Если двойная блокада является абсолютно необходимой, ее следует проводить только под надзором специалиста и при условии частого тщательного мониторинга функции почек, уровней электролитов и артериального давления.

Пациентам с диабетической нефропатией нельзя назначать ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II одновременно.

Калийсберегающие диуретики, препараты калия и калийсодержащие заменители пищевой соли
Обычно не рекомендуется сочетанное применение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, препаратов калия и калийсодержащих заменителей пищевой соли (см. раздел 4.5).

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

На фоне приема ингибиторов АПФ отмечались нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия. У пациентов с нормальной почечной функцией при отсутствии других осложняющих факторов нейтропения развивается редко. Периндоприл следует использовать с крайней осторожностью у пациентов с коллагенозами, при приеме иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида или при сочетании этих отягчающих факторов, особенно если в анамнезе имеется нарушение функции почек. У некоторых из этих пациентов развились тяжелые инфекции, которые в некоторых случаях не поддавались интенсивному лечению антибиотиками. Если такие пациенты принимают периндоприл, рекомендуется периодически проводить анализ лейкоцитарной формулы, а пациентам следует сообщать о любых признаках инфекции (напр., боль в горле, лихорадка) (см. раздел 4.8).

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки при применении ингибиторов АПФ повышен риск гипотензии и почечной недостаточности (см. раздел 4.3). Диуретики могут усугублять это состояние. Снижение функции почек может проявляться только незначительными изменениями сывороточной концентрации креатинина, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Гиперчувствительность/ангионевротический отек

На фоне приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, включая периндоприл, в редких случаях отмечался ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани. Он может развиваться в любое время в период лечения. В таких случаях следует сразу же прекратить прием периндоприла, госпитализировать пациента и начать соответствующий мониторинг, чтобы удостовериться, что все симптомы разрешились к моменту выписки пациента. Отек лица и губ обычно проходит без лечения, хотя для облегчения симптомов могут применяться антигистаминные средства.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Вовлечение языка, гортани или голосовой щели может привести к нарушению проходимости дыхательных путей, в этом случае следует сразу же начать соответствующее лечение, сделать подкожную инъекцию раствора адреналина в разведении 1:1000 (0,3 мл - 0,5 мл) и/или принять меры для обеспечения проходимости дыхательных путей.

У пациентов негроидной расы, принимающих ингибиторы АПФ, ангионевротический отек отмечался чаще, чем у представителей других рас.

У пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе, не связанным с применением ингибиторов АПФ, повышен риск его развития при приеме ингибиторов АПФ (см. раздел 4.3).

В редких случаях у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, отмечался ангионевротический отек кишечника. Пациенты жаловались на боль в животе (с тошнотой или рвотой или без них); в некоторых случаях ангионевротический отек лица отсутствовал в анамнезе и уровни С-1 эстеразы были в норме. Диагноз ангионевротического отека ставился на основании КТ или УЗИ живота или во время хирургического вмешательства, а симптомы исчезали после прекращения приема ингибитора АПФ. Ангионевротический отек кишечника следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, с жалобами на боль в животе.

Сочетание периндоприла с сакубитрилом и валсартаном противопоказано из-за повышения риска ангионевротического отека (см. раздел 4.3). Интервал между приемом последней дозы периндоприла и началом лечения сакубитрилом и валсартаном должен составлять не менее 36 часов. При прекращении лечения сакубитрилом и валсартаном между приемом последней дозы сакубитрила и валсартана и началом лечения периндоприлом необходимо выдержать интервал не менее 36 часов (см. разделы 4.3 и 4.5). Одновременное применение ингибиторов АПФ и ингибиторов нейтральной эндопептидазы NEP (напр., рацекадотрил), ингибиторов mTOR (напр., сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинов (напр., линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может повысить риск ангионевротического отека (отек дыхательных путей или языка, сопровождающийся респираторными нарушениями или без них) (см. раздел 4.5). В этой связи необходимо тщательно взвесить соотношение пользы и риска перед назначением рацекадотрила, ингибиторов mTOR (напр., сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинов (напр., линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) пациентам, принимающим ингибитор АПФ.

Анафилактические реакции во время десенсибилизации

Существуют отдельные сообщения о развитии стойких, угрожающих жизни анафилактических реакций при приеме ингибиторов АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ следует принимать с

осторожностью склонным к аллергиям пациентам при проведении десенсилизации и полностью избегать тем, кто проходит иммунотерапию ядом. Тем не менее, эти реакции можно предотвратить, временно отменив ингибиторы АПФ не менее чем за 24 часа до лечения у пациентов, которым необходимо провести десенсилизацию и использовать ингибиторы АПФ.

Анафилактикоидные реакции во время ЛПНП-афереза

В редких случаях у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, во время афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с применением декстрана сульфата развивались угрожающие жизни анафилактикоидные реакции. Для предотвращения таких реакций следует временно прекращать прием ингибиторов АПФ перед каждой процедурой афереза.

Пациенты на гемодиализе

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с применением высокопроточных мембран (напр., AN 69®) отмечались анафилактические реакции. У этих пациентов следует использовать другой вид мембраны для диализа или другой класс антигипертензивного средства.

Первичный гиперальдостеронизм

Антигипертензивные препараты, угнетающие ренин-ангиотензиновую систему, как правило, неэффективны у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом. В связи с этим применение данного препарата не рекомендуется.

Беременность

Прием ингибиторов АПФ не следует начинать во время беременности. Если продолжение терапии ингибиторами АПФ необходимо, при планировании беременности пациенток следует перевести на альтернативные гипотензивные средства с установленным профилем безопасности для использования во время беременности. При наступлении беременности лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и при необходимости начать альтернативное лечение (см. разделы 4.3 и 4.6).

Печеночная энцефалопатия

При нарушении функции печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может вызвать, особенно в случае дисбаланса электролитов, печеночную энцефалопатию, которая, прогрессируя, может привести к коме. В этом случае следует немедленно прекратить прием препарата.

Фоточувствительность

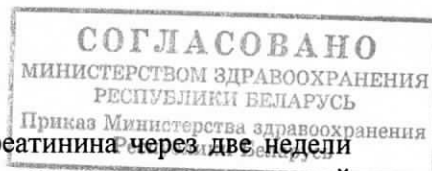
При использовании тиазидных и тиазидоподобных диуретиков отмечались случаи фоточувствительности (см. раздел 4.8). Рекомендуется прекратить лечение, если во время лечения будет отмечаться реакция фоточувствительности. При необходимости возобновить лечение диуретиком рекомендуется защищать открытые участки тела от воздействия солнечных лучей и искусственного ультрафиолетового излучения типа А.

Меры предосторожности при использовании

Функция почек

- При тяжелом нарушении функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) лечение противопоказано.
- Пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина < 60 мл/мин) противопоказано лечение Трипликсамом в дозировке 10 мг/2,5 мг комбинации периндоприла/индапамида (т.е. Трипликсам 10 мг/2,5 мг/5 мг и 10 мг/2,5 мг/10 мг).
- У некоторых пациентов с гипертензией без предшествующего явного нарушения функции почек на фоне терапии могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности. В этом случае лечение препаратом следует прекратить. В дальнейшем можно возобновить лечение либо в меньшей дозе, либо одним из компонентов препарата.

9030 - 2020



Этим пациентам требуется частый контроль уровня калия и креатинина через две недели после начала лечения и затем раз в два месяца в течение периода терапевтической стабильности. Почечная недостаточность в основном отмечалась у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или уже имеющейся почечной недостаточностью, в том числе при стенозе почечной артерии.

Обычно препарат не рекомендуется в случае двустороннего стеноза почечных артерий или наличия одной функционирующей почки.

- Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (в случае сердечной недостаточности, водно-электролитных нарушений и т.д. ...): при использовании периндоприла отмечалась значительная стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, особенно при значительных водно-электролитных нарушениях (строгая диета с ограничением натрия или продолжительный прием диуретиков) у пациентов с изначально пониженным артериальным давлением, в случаях стеноза почечной артерии, застойной сердечной недостаточности или цирроза с отеками и асцитом.

Блокада этой системы ингибитором ангиотензинпревращающего фермента может привести, особенно при первом назначении и в течение первых двух недель лечения, к внезапному снижению артериального давления и/или увеличению уровня креатинина в плазме, что указывает на функциональную почечную недостаточность. Начало может быть острым, хоть и редко, и время до появления признаков варьируется.

В таких случаях лечение следует начать с низких доз с постепенным увеличением. У пациентов с ишемической болезнью сердца или нарушениями мозгового кровообращения чрезмерная гипотензия может привести к инфаркту миокарда или инсульту.

- Тиазидные и тиазидоподобные диуретики в полной мере эффективны, только когда почечная функция в норме или лишь слегка нарушена (уровни креатинина у взрослого ниже примерно 25 мг/л, т. е. 220 мкмоль/л).

У пожилых людей показатели уровня креатинина в плазме следует рассчитывать с поправкой на возраст, вес и пол.

Гиповолемия, развившаяся вследствие потери воды и натрия в начале лечения диуретиками, приводит к снижению клубочковой фильтрации. Это может вызвать повышение уровня мочевины и креатинина в крови. Эта преходящая функциональная почечная недостаточность не имеет нежелательных последствий у пациентов с нормальной почечной функцией, но при уже имеющейся почечной недостаточности состояние пациента может ухудшиться.

- У пациентов с почечной недостаточностью амлодипин можно использовать в обычных дозах. Изменения концентрации амлодипина в плазме не коррелируют со степенью нарушения функции почек.
- Влияние комбинированного препарата Трипликсам при нарушении функции почек не изучалось. При нарушении функции почек дозы Трипликсама должны соответствовать дозам его индивидуальных компонентов при приеме по отдельности.

Гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

- Имеется риск внезапной гипотензии в условиях ранее имеющегося снижения содержания натрия (в особенности у пациентов со стенозом почечной артерии). Таким образом, следует систематически проверять наличие клинических признаков обезвоживания и снижения содержания электролитов, которое может произойти на фоне диареи или рвоты. У таких пациентов следует регулярно контролировать уровень электролитов в плазме.

При значительной гипотензии может потребоваться внутривенная инфузия изотонического физиологического раствора.

Преходящая гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления удовлетворительного объема циркулирующей крови и артериального давления лечение можно возобновить в более низкой дозе или лишь одним компонентом.

- Снижение уровня натрия вначале может протекать бессимптомно, в связи с этим важен регулярный контроль. Пожилым людям и пациентам с циррозом показан более частый контроль (см. разделы 4.8 и 4.9).

Все диуретики могут приводить к гипонатриемии, иногда с очень серьезными последствиями.

Гипонатриемия с гиповолемией могут привести к обезвоживанию развитию ортостатической гипотензии. Сопутствующие потери ионов хлора могут вызвать вторичный компенсаторный метаболический алкалоз: частота возникновения и выраженность этого эффекта незначительны.

Уровень калия

- Комбинация индапамида с периндоприлом и амлодипином не предотвращает развитие гипокалиемии, особенно у пациентов с диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае использования любого антигипертензивного препарата в сочетании с диуретиком, следует регулярно контролировать уровень калия в плазме.
- У некоторых пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, включая периндоприл, отмечалось повышение уровня калия в сыворотке. Ингибиторы АПФ могут вызвать гиперкалиемию, так как они ингибируют секрецию альдостерона. Этот эффект обычно незначителен у пациентов с нормальной функцией почек. К факторам риска гиперкалиемии относятся почечная недостаточность, ухудшение функции почек, возраст (> 70 лет), сахарный диабет, сопутствующие явления, в частности обезвоживание, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз и сочетанное применение калийсберегающих диуретиков (напр., спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), препаратов калия или содержащих калий заменителей пищевой соли; или прием этими пациентами других препаратов, повышающих уровень калия в сыворотке (напр., гепарин, ко-тримоксазол, также известный как триметоприм/сульфаметоксазол), и особенно антагонисты альдостерона или блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Использование препаратов калия, калийсберегающих диуретиков или содержащих калий заменителей пищевой соли, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек, может привести к значительному увеличению уровня калия в сыворотке. Гиперкалиемия может вызвать серьезные, а иногда и фатальные аритмии. Калийсберегающие диуретики и блокаторы ангиотензиновых рецепторов следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ; при этом необходим мониторинг уровня калия в сыворотке крови и функции почек. При необходимости одновременного применения препарата с вышеупомянутыми средствами их следует принимать с осторожностью при частом контроле уровня калия в сыворотке (см. раздел 4.5).
- Снижение содержания калия с гипокалиемией является основным риском при использовании тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Гипокалиемия может вызвать мышечные нарушения. Сообщалось о случаях рабдомиолиза, в основном на фоне тяжелой гипокалиемии. Следует избегать снижения уровня калия ($< 3,4$ ммоль/л) у пациентов из групп высокого риска, таких как пожилые и/или истощенные люди (вне зависимости от политерапии), пациенты с циррозом, сопровождающимся отеками и асцитом, пациенты с ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью.
В таких случаях гипокалиемия повышает токсичность сердечных гликозидов и риск аритмий. Пациенты с длинным интервалом QT также принадлежат к группе риска, независимо от того, является причина врожденной или ятрогенной. Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений сердечного ритма, в частности полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может оказаться фатальной.
Во всех случаях необходимо чаще проводить анализ уровня калия. Первый анализ уровня калия в плазме следует провести в течение первой недели после начала лечения.
В случае обнаружения низких показателей калия необходимо провести коррекцию этого состояния. Гипокалиемия, выявленная в сочетании с низкой концентрацией магния в сыворотке крови, может не поддаваться лечению без коррекции уровня магния в сыворотке крови.

Уровень кальция

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут снизить выведение с мочой кальция и привести к легкому и временному увеличению уровня кальция в плазме. Значительно увеличенный уровень кальция может быть связан с недиагностированным гиперпаратиреозом. В таких

случаях лечение следует прекратить до исследования функции паращитовидной железы (см. раздел 4.8).

Содержание магния в плазме

Было продемонстрировано, что тиазиды и родственные диуретики, включая индапамид, повышают выделение магния с мочой, что может привести к гипомагниемии (см. раздел 4.5 и 4.8).

Реноваскулярная гипертензия

Лечение реноваскулярной гипертензии состоит в реваскуляризации. Тем не менее, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента могут быть эффективны у пациентов с реноваскулярной гипертензией, ожидающих реконструктивную операцию, или в случае, когда такая операция невозможна.

Если Трипликсам назначен пациентам с подтвержденным или подозреваемым стенозом почечной артерии, лечение следует начать стационарно с использованием низких доз и под контролем почечной функции и уровня калия, так как у некоторых пациентов отмечалась функциональная почечная недостаточность, которая прекратилась при отмене лечения.

Кашель

При использовании ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента отмечался сухой кашель. Он имел устойчивый характер и исчезал при отмене лечения. В случае развития данного симптома следует учитывать возможность ятрогенного происхождения. Если назначение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента необходимо, лечение можно продолжить.

Атеросклероз

У всех пациентов присутствует риск гипотензии, но особенное внимание следует уделять пациентам с ишемической болезнью сердца или недостаточностью мозгового кровообращения, у таких пациентов лечение следует начинать с низкой дозы.

Гипертензивный криз

Безопасность и эффективность амлодипина при гипертензивном кризе не установлены.

Сердечная недостаточность / тяжелая сердечная недостаточность

При сердечной недостаточности препарат следует применять с осторожностью.

В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (класс NYHA III и IV) частота отека легких в группе, получавшей амлодипин, была выше, чем в группе плацебо. Следует с осторожностью применять блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, так как они могут в будущем повысить риск сердечно-сосудистых осложнений и смертность.

У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (степень IV) лечение следует начинать под медицинским наблюдением с низкой начальной дозы. Не следует прекращать лечение бета-блокаторами у пациентов с гипертензией и коронарной недостаточностью: ингибиторы АПФ добавляют к бета-блокаторам.

Стеноз аортального или митрального клапана / гипертрофическая кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ следует использовать с осторожностью у пациентов с нарушением проходимости выходного отдела левого желудочка.

Пациенты с диабетом

У пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом (самопроизвольная тенденция к увеличению уровня калия) лечение следует начинать под медицинским наблюдением с низкой начальной дозы.

Следует тщательно контролировать уровень гликемии у пациентов с диабетом, ранее принимавших пероральные антидиабетические препараты или инсулин, особенно в течение первого месяца лечения ингибитором АПФ.

У пациентов с диабетом, особенно при низком уровне калия, необходимо контролировать уровень глюкозы в крови.

Этнические различия

Как и другие ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, периндоприл менее эффективен для снижения артериального давления у представителей негроидной расы, чем у представителей других рас, возможно вследствие того, что в негроидной популяции пациентов с высоким артериальным давлением чаще отмечается низкая активность ренина.

Хирургическое вмешательство/общая анестезия

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента могут приводить к гипотензии при проведении общей анестезии, особенно если используемый анестетик обладает гипотензивным потенциалом.

Таким образом, рекомендуется по возможности прекратить применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента длительного действия, в т. ч. периндоприла, за день до хирургической операции.

Нарушение функции печени

В редких случаях прием ингибиторов АПФ сопровождается синдромом, который начинается холестатической желтухой и прогрессирует до фульминантного некроза печени и (иногда) летального исхода. Механизм развития этого синдрома неизвестен. При развитии желтухи или значительного увеличения печеночных ферментов у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, следует прекратить прием ингибиторов АПФ и провести соответствующее медицинское обследование (см. раздел 4.8).

При нарушении функции печени увеличивается период полувыведения и показатели AUC амлодипина; рекомендации по дозам отсутствуют. В связи с этим прием амлодипина следует начинать с низкой дозы и соблюдать осторожность как в начале лечения, так и при увеличении дозы. При тяжелом нарушении функции печени требуется медленное титрование дозы и тщательный контроль.

Эффективность комбинированного препарата Трипликсам при нарушении функции печени не изучена. Принимая во внимание воздействие каждого отдельного компонента данной комбинации, Трипликсам противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени и должен применяться с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени от легкой до средней степени тяжести.

Мочевая кислота

У пациентов с высоким содержанием мочевой кислоты повышается вероятность приступов подагры.

Пожилые люди

До начала терапии следует исследовать почечную функцию и уровень калия. Начальную дозу корректируют в зависимости от степени снижения артериального давления, особенно при наличии водно-электролитных нарушений, чтобы избежать развития внезапной гипотензии.

У пожилых пациентов повышать дозу амлодипина следует с осторожностью (см. разделы 4.2 и 5.2).

Вспомогательные вещества

Уровень натрия

Одна таблетка Трипликсама содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), т. е. фактически не содержит.

Хороидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфонамидные препараты или производные сульфонамида могут вызвать идиосинкратическую реакцию, которая приводит к хороидальному выпоту с дефектом поля зрения, транзиторной миопии и острой закрытоугольной глаукоме. Симптомы включают резкое снижение остроты зрения или боль в глазах и, как правило, возникают в течение периода от нескольких часов до нескольких недель после начала приема препарата. Без лечения закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. Первичным лечением является прекращение приема препарата в кратчайшие сроки. Если не удастся достичь контроля внутриглазного давления, может потребоваться срочное медикаментозное или хирургическое лечение. Факторы риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут включать аллергию на сульфонамидные препараты или пенициллин в анамнезе.

Спортсмены

Спортсмены должны принять к сведению, что данный препарат содержит активную субстанцию, которая может вызвать положительную реакцию на допинг-контроль.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Данные клинических исследований показали, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) путем комбинированного использования ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена сопровождается повышением частоты нежелательных явлений, таких как гипотензия, гиперкалиемия и снижение функции почек (включая развитие острой почечной недостаточности), в сравнении с использованием одного препарата, воздействующего на РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарственные препараты, повышающие риск ангионевротического отека

Одновременное применение ингибиторов АПФ с сакубитрилом/валсартаном противопоказано, поскольку это повышает риск ангионевротического отека (см. раздел 4.3 и 4.4). Интервал между приемом последней дозы периндоприла и началом лечения сакубитрилом/валсартаном должен составлять не менее 36 часов. Между приемом последней дозы сакубитрила/валсартана и началом лечения периндоприлом необходимо выдержать интервал не менее 36 часов (см. разделы 4.3 и 4.4).

Одновременное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (напр., сиролимус, эверолимус, темсиролимус) и глиптинами (напр., линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) может привести к повышенному риску ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

Препараты, вызывающие гиперкалиемию

Хотя содержание калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, гиперкалиемия может возникнуть у некоторых пациентов, принимающих Трипликсам. Некоторые препараты или фармакотерапевтические группы препаратов могут повышать частоту возникновения гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики (напр., спиронолактон, триамтерен или амилорид), ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, НПВС, гепарины, иммунодепрессанты, например циклоспорин или такролимус, триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сульфаметоксазол), поскольку известно, что триметоприм действует как калийсберегающий диуретик, такой как амилорид. Комбинация этих препаратов увеличивает риск гиперкалиемии. В связи с этим комбинация препарата Трипликсам с вышеупомянутыми препаратами не рекомендуется. Если одновременное применение показано, их следует использовать с осторожностью и при частом мониторинге уровня калия в сыворотке крови.

Сочетанное применение противопоказано (см. раздел 4.3):

Алискирен: у пациентов с диабетом или нарушением функции почек повышается риск гиперкалиемии, ухудшения почечной функции и увеличения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Экстракорпоральная терапия: экстракорпоральные процедуры, при которых кровь контактирует с отрицательно заряженными поверхностями: диализ или гемофильтрация с применением мембран с высокой ультрафильтрационной активностью (напр., полиакрилонитриновых мембран) и аферез липопротеинов низкой плотности с применением декстрана сульфата – повышают риск тяжелых анафилактикоидных реакций (см. раздел 4.3). При необходимости такой терапии следует использовать другой вид мембраны для диализа или другой класс антигипертензивного средства.

Сочетанное применение не рекомендуется

<i>Компонент</i>	<i>Известное взаимодействие со следующим препаратом</i>	<i>Взаимодействие с другим лекарственным препаратом</i>
Периндоприл/ индапамид	Литий	При сочетанном приеме лития с ингибиторами АПФ отмечалось обратимое увеличение концентраций лития в сыворотке и токсичности. Прием периндоприла в комбинации с индапамидом одновременно с литием не рекомендуется, но если это необходимо, то следует тщательно контролировать уровень лития в сыворотке (см. раздел 4.4).
Периндоприл	Алискирен	У пациентов без диабета или нарушения функции почек повышается риск гиперкалиемии, ухудшения почечной функции и увеличения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. (см. раздел 4.4).
	Сочетанное применение с ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина	В литературе упоминалось, что у пациентов с подтвержденным атеросклерозом, сердечной недостаточностью или диабетом с поражением органов-мишеней сочетанная терапия ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина повышает частоту гипотензии, обмороков, гиперкалиемии и ухудшения почечной функции (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с использованием одного препарата, воздействующего на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Двойная блокада (напр., комбинирование ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II) возможна только в отдельных случаях при тщательном контроле почечной функции, уровня калия и артериального давления. (см. раздел 4.4).
	Эстрамустин	Риск увеличения нежелательных явлений, напр. ангионевротического отека (отек Квинке).
	Калийсберегающие диуретики (напр., триамтерен, амилорид,...), калий (соли)	Гиперкалиемия (потенциально летальная), особенно при нарушении функции почек (аддитивный гиперкалиемический эффект). Не рекомендуется принимать периндоприл совместно с вышеупомянутыми препаратами (см. раздел 4.4). При необходимости одновременного применения препарата с вышеупомянутыми средствами их следует принимать с осторожностью при частом контроле уровня калия в сыворотке. Информация об использовании спиронолактона при сердечной недостаточности

<i>Компонент</i>	<i>Известное взаимодействие со следующим препаратом</i>	<i>Взаимодействие с другим лекарственным препаратом</i>
Амлодипин		представлена в разделе «Сочетанное применение препаратов требует особой осторожности».
	Дантролен (инфузия)	У животных после приема верапамила и внутривенного введения дантролена отмечались летальная желудочковая фибрилляция и сердечно-сосудистый коллапс, сопровождавшиеся гиперкалиемией. Ввиду риска гиперкалиемии рекомендуется избегать сочетанного применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, у пациентов, подверженных злокачественной гипертермии, и при лечении злокачественной гипертермии.
	Грейпфрут или грейпфрутовый сок	У некоторых пациентов может повыситься биодоступность, что приводит к усилению гипотензивных свойств.

Сочетанное применение требует особой осторожности

<i>Компонент</i>	<i>Известное взаимодействие со следующим препаратом</i>	<i>Взаимодействие с другим лекарственным препаратом</i>
Периндоприл/индапамид	Баклофен	Повышается антигипертензивный эффект. Следует контролировать артериальное давление и при необходимости корректировать дозу антигипертензивного средства.
	Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (включая ацетилсалициловую кислоту в высоких дозах)	При одновременном назначении ингибиторов АПФ с нестероидными противовоспалительными препаратами (т. е. ацетилсалициловая кислота в противовоспалительных дозах, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС) возможно снижение антигипертензивного эффекта. Сочетанное применение ингибиторов АПФ и НПВС может привести к ухудшению почечной функции, включая возможную острую почечную недостаточность, и увеличению уровня калия в сыворотке, особенно у пациентов с уже имеющимся нарушением функции почек. Комбинацию следует применять с осторожностью, особенно у пожилых людей. Пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости и проводить регулярный контроль функции почек как в начале комбинированной терапии, так и в процессе лечения.
Периндоприл	Антидиабетические препараты (инсулин, пероральные гипогликемические препараты)	Эпидемиологические исследования показали, что сочетанное применение ингибиторов АПФ и антидиабетических препаратов (инсулин, пероральные гипогликемические препараты) может привести к усилению гипогликемического действия с риском развития гипогликемии. Это явление чаще наблюдается в течение первых недель комбинированного лечения и у пациентов с нарушением функции почек.

Компонент	Известное взаимодействие со следующим препаратом	Взаимодействие с другим лекарственным препаратом
Не-калийсберегающие диуретики		После начала терапии ингибитором АПФ у пациентов, принимающих диуретики, особенно на фоне водно-электролитных нарушений, возможно чрезмерное снижение артериального давления. Для снижения риска гипотензии следует отменить диуретик и увеличить потребление жидкости и соли, после чего начинать лечение периндоприлом в низкой дозе с постепенным увеличением. При артериальной гипертензии, когда предыдущее лечение диуретиками могло вызвать водно-электролитные нарушения, следует прекратить прием диуретика до начала лечения ингибитором АПФ с последующим возобновлением приема не-калийсберегающего диуретика или начинать прием ингибитора АПФ в низкой дозе с постепенным увеличением. При лечении застойной сердечной недостаточности диуретиками прием ингибитора АПФ следует начинать с очень низкой дозы, возможно после снижения дозы не-калийсберегающего диуретика. Во всех случаях в течение первых недель терапии ингибитором АПФ следует контролировать почечную функцию (уровень креатинина).
Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)		Прием эплеренона или спиронолактона в дозировке 12,5 - 50 мг в сутки одновременно с низкими дозами ингибиторов АПФ для лечения сердечной недостаточности II-IV класса (по классификации NYHA) с фракцией выброса <40% и с использованием ранее ингибиторов АПФ и петлевых диуретиков приводит к риску развития потенциально летальной гиперкалиемии, особенно при несоблюдении рекомендаций по назначению данной комбинации препаратов. До начала приема данной комбинации исключите гиперкалиемию и нарушение функции почек. В первый месяц лечения рекомендуется проводить тщательный контроль калиемии и креатинемии, сначала раз в неделю, а затем раз в месяц.
Индапамид	Препараты, приводящие к развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»	Вследствие риска развития гипокалиемии, индапамид следует принимать с осторожностью при сочетанном применении с препаратами, приводящими к развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», как, напр., среди прочих: - антиаритмические препараты класса Ia (напр., хинидин, гидрохинидин, дизопирамид); - антиаритмические препараты класса III (напр., амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилий, соталол); - некоторые антипсихотические препараты: фенотиазины (напр., хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин), бензамиды (напр., амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (напр., дроперидол, галоперидол), другие антипсихотические препараты (напр., пимозид); - другие субстанции (напр., бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин,

Компонент	Известное взаимодействие со следующим препаратом	Взаимодействие с другим лекарственным препаратом
		пентамидин, спарфлоксацин, винкамин в/в, метадон, астемизол, терфенадин. Профилактика низкого уровня калия и коррекция при необходимости: контроль интервала QT.
	Амфотерицин В (в/в), глюкокортикоиды и минералокортикоиды (системно), тетракозактид, стимулирующие слабительные	Увеличение риска снижения уровня калия (аддитивный эффект). Контроль уровня калия и коррекция при необходимости; особое внимание должно быть уделено лечению с использованием сердечных гликозидов. Следует использовать нестимулирующие слабительные.
	Сердечные гликозиды	Гипокалиемия и/или гипомагниемия предрасполагают к токсическим эффектам дигиталиса. Рекомендуется контроль уровней калия, магния в плазме и ЭКГ и при необходимости коррекция терапии.
	Аллопуринол	Одновременное применение с индапамидом повышает частоту реакций повышенной чувствительности к аллопуринолу.
Амлодипин	Индукторы CYP3A4	При назначении с известными индукторами CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме может меняться. Поэтому необходимо контролировать артериальное давление и регулировать дозировку как во время, так и после сопутствующего лечения, особенно при использовании мощных индукторов CYP3A4 (напр., рифампицин, зверобой продырявленный).
	Ингибиторы CYP3A4	Сочетанное применение амлодипина с сильными или умеренными ингибиторами CYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые препараты группы азолов, макролиды, напр. эритромицин или кларитромицин, верапамил и дилтиазем) может привести к значительному увеличению экспозиции амлодипина. Клиническое проявление этих ФК вариаций может быть выражено сильнее у пожилых людей. В связи с этим может потребоваться контроль клинического состояния и коррекция доз. У пациентов, принимающих одновременно кларитромицин и амлодипин, возрастает риск гипотензии. При совместном назначении амлодипина и кларитромицина рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами.

Сочетанное применение требует внимания

Компонент	Известное взаимодействие со следующим препаратом	Взаимодействие с другим лекарственным препаратом
Периндоприл / индапамид / амлодипин	Антидепрессанты группы имипрамина (трициклические), нейрорептики	Увеличение антигипертензивного действия и риска ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).
	Другие антигипертензивные препараты	Применение других антигипертензивных препаратов может привести к дополнительному гипотензивному эффекту.
	Кортикостероиды, тетракозактид	Снижение антигипертензивного действия (вызванная кортикостероидами задержка воды и солей).

Компонент	Известное взаимодействие со следующим препаратом	Взаимодействие с другим лекарственным препаратом
Периндоприл	Антигипертензивные препараты и сосудорасширяющие средства	Сочетанное применение с нитроглицерином и другими нитратами или другими сосудорасширяющими средствами может привести к еще большему снижению артериального давления.
	Аллопуринол, цитостатики и иммунодепрессанты, системные кортикостероиды и прокаиамид	Сочетанное применение с ингибиторами АПФ может привести к повышению риска лейкопении.
	Средства для общей анестезии	Ингибиторы АПФ могут увеличивать гипотензивный эффект некоторых средств для общей анестезии.
	Диуретики (тиазидные и петлевые диуретики)	Применение диуретиков в высоких дозах может привести к гиповолемии и риску гипотензии при начале приема периндоприла.
	Симпатомиметики	Симпатомиметики могут снизить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.
Индапамид	Золото	В редких случаях у пациентов, получающих терапию инъекциями золота (ауротиомалат натрия), при одновременном применении ингибиторов АПФ, включая периндоприл, отмечались нитритоидные реакции (симптомы включают покраснение лица, тошноту, рвоту и гипотензию).
	Метформин	Функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне терапии диуретиками, особенно петлевыми, при одновременном применении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует назначать метформин, если концентрация креатинина в плазме превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.
	Йодсодержащие контрастные вещества	В случаях обезвоживания при приеме диуретиков имеется повышенный риск острой почечной недостаточности, особенно при использовании йодсодержащих контрастных веществ в высоких дозах. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ следует компенсировать потерю жидкости.
	Кальций (соли)	Риск повышения уровня кальция в результате снижения выведения кальция с мочой.
	Циклоспорин	Риск повышения уровня креатинина без изменения циркулирующего уровня циклоспорина даже при отсутствии водно-электролитных нарушений.
Амлодипин	Аторвастатин, дигоксин и варфарин	В клинических исследованиях взаимодействия с другими препаратами амлодипин не оказывал влияния на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина и варфарина.
	Такролимус	При совместном применении с амлодипином существует риск повышения концентрации такролимуса в крови. Во избежание токсического действия такролимуса при назначении амлодипина пациенту, получающему такролимус, требуется контролировать уровень такролимуса в крови и при необходимости скорректировать дозу такролимуса.

<i>Компонент</i>	<i>Известное взаимодействие со следующим препаратом</i>	<i>Взаимодействие с другим лекарственным препаратом</i>
	Ингибиторы механистической мишени рапамицина (mTOR)	Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус являются субстратами CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором CYP3A. При одновременном назначении ингибиторами mTOR амлодипин может увеличить их экспозицию.
	Циклоспорин	Исследований взаимодействия между циклоспорином и амлодипином у здоровых добровольцев или других групп не проводилось, за исключением пациентов, перенесших трансплантацию почки, у которых наблюдалось различное повышение концентрации циклоспорина на спаде терапевтической активности (в среднем на 0% – 40%). У пациентов, перенесших трансплантацию почки и получающих амлодипин, следует контролировать концентрацию циклоспорина и снижать его дозу при необходимости.
	Симвастатин	Сочетанное применение многократных доз 10 мг амлодипина с 80 мг симвастатина привело к повышению экспозиции симвастатина на 77% по сравнению с монотерапией симвастатином. Следует ограничить дозу симвастатина до 20 мг в сутки у пациентов, принимающих амлодипин.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Учитывая действие отдельных компонентов этого комбинированного препарата на беременность и кормление грудью, не рекомендуется принимать Трипликсам в первом триместре беременности. Трипликсам противопоказан во втором и третьем триместре беременности. Трипликсам не рекомендуется принимать во время кормления грудью. Таким образом, следует принять решение относительно прекращения кормления грудью или приема Трипликсама в зависимости от значения этой терапии для матери.

Беременность

Периндоприл

Использование ингибиторов АПФ не рекомендуется во время первого триместра беременности (см. раздел 4.4). Применение ингибиторов АПФ противопоказано во втором и третьем триместрах беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

Эпидемиологические данные относительно риска тератогенности при воздействии ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не являются однозначными; тем не менее, нельзя исключить небольшое увеличение риска. Если продолжение терапии ингибиторами АПФ необходимо, при планировании беременности пациенток следует перевести на альтернативные гипотензивные средства с установленным профилем безопасности для использования во время беременности. При наступлении беременности лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и при необходимости начать альтернативное лечение. Известно, что прием ингибиторов АПФ во втором и третьем триместре вызывает фетотоксичность (снижение почечной функции, маловодие, замедление окостенения костей черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3).

Если ингибиторы АПФ принимались, начиная со второго триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование почечной функции и черепа плода.

Новорожденные, матери которых принимали ингибиторы АПФ, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет развития гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Индапамид

Данные о применении индапамида у беременных женщин отсутствуют или ограничены (менее 300 исходов беременности). Продолжительное использование тиазидных диуретиков в третьем триместре беременности может снизить объем плазмы у матери, а также маточно-плацентарное кровообращение, что может привести к фетоплацентарной ишемии и задержке развития. Кроме того, при экспозиции в период, близкий к родам, отмечались редкие случаи гипогликемии и тромбоцитопении у новорожденных.

В исследованиях на животных не выявлено прямого или косвенного вредного воздействия в отношении репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3).

Амлодипин

Безопасность амлодипина при беременности у человека не установлена.

В исследованиях на животных отмечалась репродуктивная токсичность при высоких дозах (см. раздел 5.3).

Лактация

Трипликсам не рекомендуется принимать во время кормления грудью.

Периндоприл

Ввиду отсутствия информации об использовании периндоприла в период кормления грудью применение периндоприла не рекомендуется, и во время кормления грудью предпочтение отдается альтернативным препаратам с установленным профилем безопасности, особенно при кормлении новорожденного или недоношенного ребенка.

Индапамид

Данных о проникновении индапамида и его метаболитов в грудное молоко у человека недостаточно. Возможно возникновение повышенной чувствительности к производным сульфонида и гипокалиемии. Нельзя исключить риск для новорожденных и грудных детей. Индапамид обладает близким сходством с тиазидными диуретиками, применение которых в период кормления грудью приводило к снижению или даже прекращению выработки молока.

Амлодипин

Амлодипин выводится с грудным молоком. Доля материнской дозы полученная младенцем оценивалась с помощью интерквартильного размаха, который составлял 3 – 7% , максимум 15%. Действие амлодипина на младенцев не изучено.

Фертильность

Аналогично для периндоприла и индапамида

Исследования репродуктивной токсичности показали отсутствие влияния на фертильность у самок и самцов крыс (см. раздел 5.3). Не предполагается воздействие на фертильность человека.

Амлодипин

Сообщалось об обратимых биохимических изменениях в головке сперматозоидов у некоторых пациентов, принимающих блокаторы кальциевых каналов. Клинические данные недостаточны для определения потенциального влияния амлодипина на фертильность. В одном исследовании на крысах отмечалось нежелательное воздействие на фертильность самцов (см. раздел 5.3).

4.7 Воздействие на способность управлять автомобилем и использовать машины

Влияние Трипликсама на способность управлять автомобилем и использовать машины не изучалось.

Периндоприл и индапамид не влияют на способность управлять автомобилем и использовать машины, но у некоторых пациентов могут отмечаться индивидуальные реакции в ответ на снижение артериального давления.

Амлодипин может оказывать незначительное или умеренное воздействие на способность управлять автомобилем и использовать машины. При возникновении головокружения, головной боли, утомляемости, усталости и тошноты скорость реакции может быть снижена.

В результате способность управлять автомобилем и использовать машины может быть нарушена. Рекомендуется соблюдать осторожность, особенно в начале лечения.

4.8 Нежелательные реакции

Краткие сведения по безопасности

При приеме периндоприла, индапамида и амлодипина по отдельности наиболее часто отмечались следующие нежелательные реакции: гипокалиемия, головокружение, головная боль, парестезия, сонливость, нарушение вкусового восприятия, нарушения зрения, диплопия, звон в ушах, вертиго, ощущение сердцебиения, приливы крови к лицу, гипотензия (и связанные с гипотензией явления), кашель, одышка, желудочно-кишечные расстройства (боль в животе, запор, диарея, тошнота, диспепсия, рвота, изменение частоты стула), зуд, сыпь, макулопапулезная сыпь, мышечные спазмы, отек лодыжек, астения, отек и утомляемость.

Табличный перечень нежелательных реакций

При приеме периндоприла, индапамида и амлодипина отмечались следующие нежелательные реакции, представленные по частоте:

очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (нельзя определить на основе имеющихся данных).

MedDRA Класс системы органов	Нежелательные явления	Частота		
		Периндоприл	Индапамид	Амлодипин
Инфекционные и паразитарные заболевания	Ринит	Очень редко	-	Нечасто
Эндокринные нарушения	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНС АДГ)	Редко	-	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия	Нечасто*	-	-
	Агранулоцитоз (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко	-
	Апластическая анемия	-	Очень редко	
	Панцитопения	Очень редко	-	-
	Лейкопения (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко	Очень редко
	Нейтропения (см. раздел 4.4)	Очень редко	-	-
	Гемолитическая анемия	Очень редко	Очень редко	-
	Тромбоцитопения (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко	Очень редко

MedDRA Класс системы органов	Нежелательные явления	Частота		
		Периндоприл	Индапамид	Амлодипин
Нарушения со стороны иммунной системы	Повышенная чувствительность	-	Нечасто	Очень редко
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипокалиемия (см. раздел 4.4)	-	Часто	-
	Гипогликемия (см. разделы 4.4 и 4.5)	Нечасто*	-	-
	Гиперкалиемия, обратимая при отмене препарата (см. раздел 4.4)	Нечасто*	-	-
	Гипонатриемия (см. раздел 4.4)	Нечасто*	Нечасто	-
	Гипохлоремия	-	Редко	-
	Гипомагниемия	-	Редко	-
	Гипергликемия	-	-	Очень редко
	Гиперкальциемия	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны психики	Бессонница	-	-	Нечасто
	Изменение настроения (включая тревожность)	Нечасто	-	Нечасто
	Депрессия	Нечасто*	-	Нечасто
	Нарушения сна	Нечасто	-	-
	Спутанность сознания	Очень редко	-	Редко
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто	-	Часто
	Головная боль	Часто	Редко	Часто
	Парестезия	Часто	Редко	Нечасто
	Сонливость	Нечасто*	-	Часто
	Гипестезия	-	-	Нечасто
	Нарушение вкусового восприятия	Часто	-	Нечасто
	Тремор	-	-	Нечасто
	Обморок	Нечасто*	Неизвестно	Нечасто
	Гипертонус мышц	-	-	Очень редко
	Периферическая нейропатия	-	-	Очень редко
	Экстрапирамидные нарушения (экстрапирамидный синдром)	-	-	Неизвестно
	Инсульт, возможно вызванный чрезмерным снижением АД у пациентов группы риска (см. раздел 4.4)	Очень редко	-	-
	Возможность развития печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности (см. разделы 4.3 и 4.4).	-	Неизвестно	-

MedDRA Класс системы органов	Нежелательные явления	Частота		
		Периндоприл	Индапамид	Амлодипин
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушения зрения	Часто	Неизвестно	Часто
	Острая закрытоугольная глаукома	-	Неизвестно	-
	Хороидальный выпот	-	Неизвестно	-
	Диплопия	-	-	Нечасто
	Миопия	-	Неизвестно	-
	Нечеткость зрения	-	Неизвестно	-
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	Звон в ушах	Часто	-	Нечасто
	Вертиго	Часто	Редко	-
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Нечасто*	-	Часто
	Тахикардия	Нечасто*	-	-
	Стенокардия (см. раздел 4.4)	Очень редко	-	-
	Аритмии (включая брадикардию, вентрикулярную тахикардию и мерцательную аритмию)	Очень редко	Очень редко	Нечасто
	Инфаркт миокарда, возможно вызванный чрезмерным снижением АД у пациентов группы риска (см. раздел 4.4)	Очень редко	-	Очень редко
	Желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможен летальный исход) (см. разделы 4.4 и 4.5)	-	Неизвестно	-
Нарушения со стороны сосудов	Приливы крови к лицу	Редко*	-	Часто
	Гипотензия (и связанные с ней явления) (см. раздел 4.4)	Часто	Очень редко	Нечасто
	Васкулит	Нечасто*	-	Очень редко
	Синдром Рейно	Неизвестно	-	-
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель (см. раздел 4.4)	Часто	-	Нечасто
	Одышка	Часто	-	Часто
	Бронхоспазм	Нечасто	-	-
	Эозинофильная пневмония	Очень редко	-	-
Нарушения со стороны желудочно- кишечного тракта	Боль в животе	Часто	-	Часто
	Запор	Часто	Редко	Часто
	Диарея	Часто	-	Часто
	Диспепсия	Часто	-	Часто
	Тошнота	Часто	Редко	Часто
	Рвота	Часто	Нечасто	Нечасто
	Сухость во рту	Нечасто	Редко	Нечасто
	Изменение частоты стула	-	-	Часто
	Гиперплазия десен	-	-	Очень редко

MedDRA Класс системы органов	Нежелательные явления	Частота		
		Периндоприл	Индапамид	Амлодипин
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко	Очень редко
	Гастрит	-	-	Очень редко
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит (см. раздел 4.4)	Очень редко	Неизвестно	Очень редко
	Желтуха	-	-	Очень редко
	Нарушение функции печени	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Зуд	Часто	-	Нечасто
	Сыпь	Часто	-	Нечасто
	Макулопапулезная сыпь		Часто	-
	Крапивница (см. раздел 4.4)	Нечасто	Очень редко	Нечасто
	Ангioneвротический отек (см. раздел 4.4)	Нечасто	Очень редко	Очень редко
	Алоpecia	-	-	Нечасто
	Пурпура	-	Нечасто	Нечасто
	Изменение цвета кожи	-	-	Нечасто
	Гипергидроз	Нечасто	-	Нечасто
	Экзантема	-	-	Нечасто
	Реакции фоточувствительности	Нечасто*	Неизвестно (см. раздел 4.4)	Очень редко
	Обострение псориаза	Редко	-	-
	ПемфигOID	Нечасто*	-	-
	Мультиформная эритема	Очень редко	-	Очень редко
	Синдром Стивенса- Джонсона	-	Очень редко	Очень редко
	Эксфолиативный дерматит	-	-	Очень редко
	Токсический эпидермальный некролиз	-	Очень редко	-
	Отек Квинке	-	-	Очень редко
Нарушения со стороны скелетно- мышечной и соединительной тканн	Мышечные спазмы	Часто	Неизвестно	Часто
	Отек лодыжек	-	-	Часто
	Артралгия	Нечасто*	-	Нечасто
	Мышечная слабость	-	Неизвестно	-
	Миалгия	Нечасто*	Неизвестно	Нечасто
	Рабдомиолиз	-	Неизвестно	-
	Боль в спине	-	-	Нечасто
	Возможное ухудшение течения уже имеющейся системной красной волчанки	-	Неизвестно	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушение мочеиспускания	-	-	Нечасто
	Никтурия	-	-	Нечасто
	Поллакиурия	-	-	Нечасто
	Анурия/олигурия	Редко*	-	-

MedDRA Класс системы органов	Нежелательные явления	Частота		
		Периндоприл	Индапамид	Амлодипин
MedDRA Класс системы органов	Острая почечная недостаточность	Редко	-	-
	Почечная недостаточность	Нечасто	Очень редко	-
	Эректильная дисфункция	Нечасто	Нечасто	Нечасто
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Гинекомастия	-	-	Нечасто
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Астения	Часто	-	Часто
	Утомляемость	-	Редко	Часто
	Отек	-	-	Очень часто
	Боль в груди	Нечасто*	-	Нечасто
	Боль	-	-	Нечасто
	Общая слабость	Нечасто*	-	Нечасто
	Периферический отек	Нечасто*	-	-
	Гипертермия	Нечасто*	-	-
Результаты лабораторных и инструментальных исследований	Увеличение массы тела	-	-	Нечасто
	Снижение массы тела	-	-	Нечасто
	Повышение уровня мочевины в крови	Нечасто*	-	-
	Повышение уровня креатинина в крови	Нечасто*	-	-
	Повышение уровня билирубина в крови	Редко	-	-
	Повышение уровня ферментов печени	Редко	Неизвестно	Очень редко
	Снижение уровня гемоглобина и гематокрита (см. раздел 4.4)	Очень редко	-	-
	Удлинение интервала QT на электрокардиограмме (см. разделы 4.4 и 4.5)	-	Неизвестно	-
	Повышение уровня глюкозы в крови	-	Неизвестно	-
	Повышение уровня мочевой кислоты в крови	-	Неизвестно	-
Травмы, отравления и осложнения процедур	Падение	Нечасто*	-	-

* Для нежелательных явлений, зарегистрированных в спонтанных сообщениях, частота рассчитана по данным клинических испытаний.

Описание отдельных нежелательных реакций:

На фазах II и III исследований по сравнению индапамида 1,5 мг и 2,5 анализ содержания калия в плазме крови продемонстрировал дозозависимый эффект индапамида:

- Индапамид 1,5 мг: Содержание калия в плазме крови $< 3,4$ ммоль/л наблюдалось у 10% пациентов, и $< 3,2$ ммоль/л у 4% пациентов после 4-6 недель лечения. После 12 недель лечения среднее снижение содержания калия в плазме крови составило 0,23 ммоль/л.

- Индапамид 2,5 мг: Содержание калия в плазме крови $< 3,4$ ммоль/л наблюдалось у 25% пациентов, и $< 3,2$ ммоль/л у 10% пациентов после 4-6 недель лечения. После 12 недель лечения среднее снижение содержания калия в плазме крови составило 0,41 ммоль/л.

Сообщения о подозрениях на нежелательные реакции

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата.

Медицинским работникам сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Республика Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29; факс: +375 (17) 242 00 29.

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<http://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Информация о передозировке Трипликсама у людей отсутствует.

Комбинация периндоприл/индапамид

Симптомы

Наиболее вероятной нежелательной реакцией в случаях передозировки является гипотензия, иногда сопровождающаяся тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания, олигурией, которая может перерасти в анурию (вследствие гиповолемии). Могут отмечаться нарушения водно-электролитного баланса (низкий уровень натрия, низкий уровень калия).

Лечение

Меры первой помощи направлены на быстрое выведение принятого препарата(-ов) путем промывания желудка и/или приема активированного угля, а затем восстановление водно-электролитного баланса в условиях специализированного стационара.

В случае сильной гипотензии пациента следует уложить на спину с головой ниже уровня тела. При необходимости можно провести внутривенную инфузию изотонического физиологического раствора или увеличить ОЦК другим методом.

Периндоприлат, активная форма периндоприла, удаляется диализом (см. раздел 5.2).

Амлодипин

Имеется ограниченная информация о преднамеренной передозировке у людей.

Симптомы

Имеющиеся данные указывают на то, что сильная передозировка может привести к чрезмерному расширению периферических сосудов с возможным развитием рефлексной тахикардии. Сообщалось о значительной и, возможно, длительной системной гипотензии вплоть до шока с летальным исходом.

Сообщалось о редких случаях некардиогенного отека легких в результате передозировки амлодипина; отек может начинаться отсроченно (через 24–48 часов после приема препарата) и требует искусственной вентиляции легких. Ранние реанимационные мероприятия (включая перегрузку жидкостью) для поддержания перфузии и сердечного выброса могут быть ускоряющими факторами.

Лечение

Клинически значимая гипотензия вследствие передозировки амлодипина требует активных мер поддержки сердечно-сосудистой деятельности, включая частый контроль сердечной и дыхательной функции, подъем конечностей и мониторинг ОЦК и диуреза.

Для восстановления сосудистого тонуса и артериального давления при отсутствии противопоказаний можно использовать сосудосуживающие средства. Влияние блокады кальциевых каналов нейтрализуется внутривенным введением кальция глюконата.

В некоторых случаях целесообразно промывание желудка. У здоровых добровольцев применение активированного угля в течение 2 часов после приема амлодипина в дозе 10 мг приводило к снижению скорости абсорбции амлодипина.

Так как амлодипин в высокой степени связывается с белками плазмы, диализ неэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Средства, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ингибиторы АПФ, комбинированные препараты. Код АТХ: C09BX01

Трипликсам – комбинированный препарат, содержащий три антигипертензивных компонента с взаимодополняющим механизмом действия для контроля артериального давления у пациентов с гипертензией. Соль периндоприла аргинина является ингибитором ангиотензинпревращающего фермента, индапамид – тиазидным диуретиком, а амлодипин – блокатором кальциевых каналов группы дигидропиридина.

Фармакологические свойства Трипликсама сочетают свойства каждого из его компонентов по отдельности. Кроме того, комбинация периндоприл/индапамид приводит к аддитивному сочетанию антигипертензивных свойств двух компонентов.

Механизм действия

Периндоприл

Периндоприл является ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ингибитор АПФ), который превращает ангиотензин I в ангиотензин II, обладающий сосудосуживающим действием; кроме того, этот фермент стимулирует секрецию альдостерона в коре надпочечников и разложение брадикинина, сосудорасширяющего вещества, на неактивные гептапептиды.

В результате происходит:

- снижение секреции альдостерона,
- увеличение активности ренина в плазме по принципу отрицательной обратной связи,
- снижение общего периферического сосудистого сопротивления, обусловленное в основном действием на сосуды мышц и почек и не сопровождающееся задержкой соли и воды или рефлекторной тахикардией при длительном лечении.

Антигипертензивное действие периндоприла также отмечалось у пациентов с низкой или нормальной концентрацией ренина.

Периндоприл действует посредством своего активного метаболита, периндоприлата. Другие метаболиты неактивны.

Периндоприл снижает работу сердца благодаря:

- сосудорасширяющему действию на вены, возможно вследствие изменений в метаболизме простагландинов: снижение преднагрузки,
- снижению общего периферического сосудистого сопротивления: снижение постнагрузки.

Исследования, проведенные на пациентах с сердечной недостаточностью, показали:

- снижение давления наполнения левого и правого желудочков,
- снижение общего периферического сосудистого сопротивления,
- увеличение сердечного выброса и улучшение сердечного индекса,
- увеличение регионарного кровотока в мышцах.

Кроме того, улучшались показатели нагрузочных проб.

9030 - 2020

Индапамид

Индапамид является производным сульфонида с индольным кольцом, по фармакологическим свойствам он близок к тиазидным диуретикам. Индапамид ингибирует реабсорбцию натрия в кортикальном сегменте петли Генле. Увеличивает выделение с мочой натрия и хлоридов и, в меньшей степени, калия и магния, увеличивая тем самым диурез и оказывая антигипертензивное действие.

Амлодипин

Амлодипин является ингибитором поступления ионов кальция группы дигидропиридина (блокатор медленных каналов или антагонист ионов кальция) и ингибирует трансмембранный ток ионов кальция в гладкомышечные клетки сердца и сосудов.

Фармакодинамическое действие

Периндоприл/индапамид

У пациентов с гипертензией независимо от возраста комбинация периндоприл/индапамид оказывает дозозависимое антигипертензивное действие на диастолическое и систолическое артериальное давление в положении лежа и стоя. В ходе клинических исследований сочетанное применение периндоприла и индапамида приводило к синергичному антигипертензивному действию по сравнению с монотерапией теми же препаратами.

Периндоприл

Периндоприл эффективен при гипертензии любой степени: легкой, средней и тяжелой. Снижение систолического и диастолического артериального давления отмечается в положениях лежа и стоя.

Антигипертензивное действие достигает максимума через 4 – 6 часов после однократного приема и сохраняется в течение 24 часов.

Отмечается высокая степень остаточной блокады ангиотензинпревращающего фермента через 24 часа, которая составляет примерно 80%.

У пациентов, ответивших на лечение, нормализация артериального давления достигается через месяц и не сопровождается тахифилаксией.

Отмена лечения не вызывает рикошета гипертензии.

Периндоприл характеризуется сосудорасширяющим действием и восстанавливает эластичность основных артерий, гистоморфометрическую структуру резистивных артерий и приводит к снижению гипертрофии левого желудочка.

При необходимости присоединение тиазидных диуретиков приводит к аддитивному синергическому эффекту.

Комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с тиазидным диуретиком снижает риск гипокалиемии, связанный с применением лишь одного диуретика.

Индапамид

Индапамид в монотерапии оказывает 24-часовое антигипертензивное действие. Это действие проявляется при дозах, оказывающих минимальное диуретическое действие.

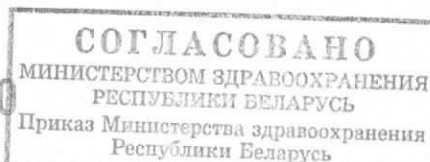
Его антигипертензивное действие пропорционально улучшению эластичности сосудистой стенки и снижению артериального и общего периферического сосудистого сопротивления.

Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики при определенной дозе достигают плато терапевтического эффекта, тогда как побочные эффекты продолжают увеличиваться. Если лечение неэффективно, дозу не следует повышать.

Кроме того, было показано, что при кратковременном, среднесрочном и долгосрочном применении у пациентов с гипертензией индапамид:

- не оказывает влияния на метаболизм липидов: триглицеридов, холестерина ЛПНП и холестерина ЛПВП,
- не влияет на углеводный обмен даже у пациентов с гипертензией и диабетом.



Амлодипин

Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим действием на гладкие мышцы сосудов. Точный механизм антиангинального действия амлодипина до конца не определен, но амлодипин снижает общую ишемическую нагрузку двумя путями:

Амлодипин расширяет периферические артериолы и таким образом снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (постнагрузку), с которой сердце работает. Так как частота сердечных сокращений остается стабильной, снижение нагрузки на сердце снижает потребление энергии миокарда и потребность в кислороде.

Механизм действия амлодипина также, вероятно, включает расширение основных коронарных артерий и коронарных артериол как в нормальных, так и в ишемических участках. Это увеличивает поступление кислорода в миокард у пациентов со спазмом коронарных артерий (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия).

У пациентов с гипертензией прием 1 раз в сутки приводит к клинически значимому снижению артериального давления в положении лежа и стоя в течение 24 часов. Антигипертензивное действие развивается медленно, в связи с чем развитие острой артериальной гипотензии нехарактерно.

Амлодипин не оказывает нежелательного метаболического действия и не влияет на содержание липидов в плазме и, таким образом, подходит для использования у пациентов с астмой, диабетом и подагрой.

Клиническая эффективность и безопасность

Заболеваемость и летальность при приеме Трипликсама не изучались.

Периндоприл/индапамид

В PICXEL – многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом исследовании с активным контролем – эхокардиографически оценивалось действие комбинации периндоприл/индапамид на ГЛЖ по сравнению с монотерапией эналаприлом.

В исследовании PICXEL пациенты с гипертензией и ГЛЖ (индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ) $> 120 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $> 100 \text{ г/м}^2$ у женщин) были рандомизированы в группу периндоприла трет-бутиламина 2 мг (эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина) / индапамида 0,625 мг или в группу эналаприла 10 мг 1 раз в сутки в течение 1 года. Доза была скорректирована согласно показателям артериального давления до 8 мг периндоприла трет-бутиламина (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) и 2,5 мг индапамида или 40 мг эналаприла 1 раз в сутки. Только 34% субъектов продолжили получать периндоприла трет-бутиламин 2 мг (эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина) / индапамид 0,625 мг (по сравнению с 20% в группе эналаприла 10 мг).

В конце лечения ИМЛЖ снизился значительно больше в группе периндоприла/индапамида ($-10,1 \text{ г/м}^2$), чем в группе эналаприла ($-1,1 \text{ г/м}^2$) во всей группе рандомизированных пациентов. Разница между группами в изменении ИМЛЖ составила $-8,3$ (95% ДИ $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

На более высоких дозах периндоприла/индапамида был достигнут лучший эффект относительно воздействия на ИМЛЖ, чем на дозах периндоприла/индапамида 2,5 мг/0,625 мг и 5 мг/1,25 мг.

По показателям артериального давления расчетная средняя разница между группами в группе рандомизированных пациентов составила $-5,8$ мм рт. ст. (95% ДИ $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) для систолического давления и $-2,3$ мм рт. ст. (95% ДИ $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$) для диастолического давления соответственно в пользу группы периндоприла/индапамида.

ADVANCE – многоцентровое, международное, рандомизированное исследование факториального плана 2×2 с целью определения преимущества снижения артериального давления с помощью фиксированной комбинации периндоприла/индапамида по сравнению с плацебо в добавление к стандартной терапии (двойное слепое сравнение) и к интенсивному

9030 - 2020

контролю уровня глюкозы с помощью гликлазида МВ (целевой показатель HbA1c 6,5% или ниже) по сравнению со стандартным контролем глюкозы (дизайн PROBE [Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation] - проспективное рандомизированное открытое исследование с замаскированной оценкой) в отношении основных макрососудистых и микрососудистых явлений у пациентов с диабетом 2 типа.

Основной конечной точкой являлась комбинация основных макрососудистых (смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) и микрососудистых (новый случай или ухудшение нефропатии и заболевания глаз) явлений.

В общей сложности в исследование было включено 11 140 пациентов с диабетом 2 типа (средние показатели: возраст 66 лет, ИМТ 28 кг/м², продолжительность диабета 8 лет, HbA1c 7,5% и САД/ДАД 145/81 мм рт. ст.). Из них у 83% отмечалась гипертензия, у 32% и 10% в анамнезе имелось макро- или микрососудистое заболевание соответственно, а у 27% - микроальбуминурия. Сочетанно применялись гипотензивные средства (75%), гиполипидемические средства (35%, в основном статины 28%), аспирин или другие антиагреганты (47%).

После 6-недельного вводного периода, когда пациенты получали открыто комбинацию периндоприла/индапамида и обычное лечение для снижения уровня глюкозы, их произвольным образом распределили в группы плацебо (n=5571) или периндоприла/индапамида (n=5569).

Средняя продолжительность последующего наблюдения составила 4,3 года, лечение комбинацией периндоприла/индапамида привело к значительному сравнительному снижению риска на 9% по основной конечной точке (95% ДИ [0,828;0,996], p=0,041).

Это преимущество было обусловлено значительным снижением относительного риска на 14% по общей летальности (95% ДИ [0,75;0,98], p=0,025), 18% - по сердечно-сосудистой смертности (95% ДИ [0,68;0,98], p=0,027) и 21% - по общим почечным явлениям (95% ДИ [0,74;0,86], p<0,001) в группе периндоприла/индапамида по сравнению с группой плацебо.

В представляющей интерес подгруппе пациентов с гипертензией отмечалось снижение относительного риска на 9% по комбинированным основным макрососудистым и микрососудистым явлениям в группе периндоприла/индапамида по сравнению с группой плацебо (95% ДИ [0,82;1,00], p=0,052).

Отмечалось также значительное снижение относительного риска на 16% по общей летальности (95% ДИ [0,73;0,97], p=0,019), 20% - по сердечно-сосудистой смертности (95% ДИ [0,66;0,97], p=0,023) и 20% - по общим почечным явлениям (95% ДИ [0,73;0,87], p<0,001) в группе периндоприла/индапамида по сравнению с группой плацебо.

Преимущество гипотензивного вмешательства не зависело от эффекта интенсивного контроля за уровнем глюкозы.

Амлодипин

Рандомизированное, двойное слепое исследование заболеваемости и смертности ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - Исследование антигипертензивной и гиполипидемической терапии для профилактики сердечных приступов) проводилось с целью сравнения более новых лекарственных средств: амлодипина 2,5-10 мг/сут (блокатор кальциевых каналов) или лизиноприла 10-40 мг/сут (ингибитор АПФ) в качестве терапии первой линии с тиазидным диуретиком хлорталидоном 12,5-25 мг/сут при гипертензии легкой и средней степени тяжести.

В общей сложности 33 357 пациентов с гипертензией в возрасте 55 или старше были рандомизированы и наблюдались в течение среднего времени 4,9 лет. У пациентов отмечался по крайней мере один дополнительный фактор риска ИБС, включая: инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе, перенесенные за > 6 месяцев до включения в исследование, или другое подтвержденное атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание (всего 51,5%), диабет 2 типа (36,1%), Х-ЛПВП < 35 мг/дл (11,6%), гипертрофия левого желудочка, диагностированная электрокардиографией или эхокардиографией (20,9%), курение (21,9%).

Основную конечную точку составила комбинация фатальной ИБС или нефатального инфаркта миокарда. По основной конечной точке не отмечалось значительных различий между терапией на основе амлодипина и на основе хлорталидона: ОР 0,98 (95% ДИ (0,90-1,07) p=0,65. Среди вторичных конечных точек, частота сердечной недостаточности (компонент составной

9030 - 2020



комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки) был значительно выше в группе амлодипина по сравнению с группой хлорталидона (10,2% по сравнению с 7,7%, ОР 1,38, (95%ДИ [1,25-1,52] $p < 0,001$)). Тем не менее, не отмечалось значительных различий в смертности по любой причине между терапией на основе амлодипина и на основе хлорталидона. ОР 0,96 (95% ДИ [0,89-1,02] $p = 0,20$).

Данные клинических исследований по двойной блокаде ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Два крупных рандомизированных контролируемых исследования (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial, Международное исследование по сравнению эффективности телмисартана в монотерапии и в комбинации с рамиприлом) и VA NEPHRON-D (Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes, Исследование диабетической нефропатии, проводимое Министерством по делам ветеранов) были посвящены изучению комбинированного применения ингибитора АПФ и блокатора рецепторов ангиотензина II.

Исследование ONTARGET проводилось среди пациентов, имевших в анамнезе сердечно-сосудистые или цереброваскулярные заболевания или сахарный диабет 2 типа с признаками поражения органов-мишеней. Исследование VA NEPHRON-D проводилось у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Данные этих исследований показали отсутствие значимого благоприятного эффекта в отношении почечных и/или сердечно-сосудистых исходов и смертности и в то же время наличие повышенного риска развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или гипотензии по сравнению с монотерапией.

Учитывая сходные фармакодинамические свойства, полученные результаты также распространяются на другие ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Следовательно, ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II не следует применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Исследование ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints, Исследование преимуществ алискирена в снижении риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2 типа) было посвящено изучению преимуществ добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек и/или сердечно-сосудистым заболеванием. Исследование было прекращено досрочно по причине повышенного риска развития нежелательных исходов. Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и инсульт количественно чаще встречались в группе алискирена по сравнению с группой плацебо, нежелательные явления и серьезные нежелательные явления, представляющие особый интерес (гиперкалиемия, гипотензия и нарушение функции почек), также чаще были зарегистрированы в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Дети и подростки

Нет данных относительно использования Трипликсама у детей.

Европейское агентство лекарственных средств отменило обязательство представить результаты исследований Трипликсама на всех подгруппах детей и подростков с гипертензией (информация об использовании препарата у детей и подростков представлена в разделе 4.2).

5.2. Фармакокинетические свойства

Трипликсам

Сочетанное применение периндоприла/индапамида и амлодипина не влияет на их фармакокинетические свойства по сравнению с их использованием по отдельности.

Периндоприл

Всасывание и биодоступность

9030 - 2020

После приема внутрь периндоприл быстро всасывается, максимальная концентрация достигается в течение 1 часа (периндоприл является пролекарством, а периндоприлат - активным метаболитом). Период полувыведения периндоприла из плазмы составляет 1 час. Прием пищи снижает превращение в периндоприлат и биодоступность, таким образом, периндоприла аргинин следует принимать перорально 1 раз в сутки утром, до еды.

Распределение

Объем распределения свободного периндоприлата составляет примерно 0,2 л/кг. Связывание периндоприлата с белками плазмы составляет 20%, в основном с ангиотензинпревращающим ферментом, но зависит от концентрации.

Метаболизм

Периндоприл является пролекарством. 27% принятой дозы периндоприла поступает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо активного метаболита периндоприлата, из периндоприла образуется еще пять метаболитов, все они неактивны. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме достигается в течение 3-4 часов.

Выведение

Периндоприлат выводится с мочой, и конечный период полувыведения несвязанной фракции составляет примерно 17 часов, что приводит к достижению равновесного состояния в течение 4 дней.

Линейность/нелинейность

Было показано, что существует линейное взаимоотношение между дозой периндоприла и его экспозицией в плазме.

Особые категории пациентов

- *Пожилые люди:* выведение периндоприлата замедлено у пожилых людей, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью.
- *Нарушение функции почек:* при почечной недостаточности желательно скорректировать дозу в зависимости от степени нарушения почечной функции (клиренс креатинина).
- *В случае диализа:* клиренс периндоприлата равен 70 мл/мин.
- *У пациентов с циррозом:* изменяется фармакокинетика периндоприла, печеночный клиренс исходного вещества снижается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не снижается и, таким образом, коррекция дозы не требуется (см. разделы 4.2 и 4.4).

Индапамид

Всасывание

Индапамид быстро и полностью всасывается из пищеварительного тракта.

Максимальная концентрация в плазме у человека достигается примерно через 1 час после приема препарата внутрь.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет 79%.

Метаболизм и выведение

Период полувыведения составляет от 14 до 24 часов (в среднем 18 часов). Повторный прием не приводит к накоплению.

Выводится в основном с мочой (70% дозы) и калом (22%) в форме неактивных метаболитов.

Особые категории пациентов

При почечной недостаточности фармакокинетика не меняется.

Амлодипин:

Всасывание и биодоступность

После приема внутрь в терапевтических дозах амлодипин хорошо всасывается и достигает максимальной концентрации в крови через 6-12 часов. По оценкам, абсолютная биодоступность составляет 64-80%.

Биодоступность амлодипина не зависит от приема пищи.

Распределение

Объем распределения составляет примерно 21 л/кг. Исследования *in vitro* показали, что приблизительно 97,5% циркулирующего амлодипина связывается с белками плазмы.

Метаболизм

Амлодипин интенсивно метаболизируется печенью в неактивные метаболиты; 10% исходного соединения и 60% метаболитов выводятся с мочой.

Выведение

Конечный период полувыведения из плазмы составляет примерно 35-50 часов и соответствует приему 1 раз в сутки.

Особые категории пациентов

- Применение у пожилых людей: время достижения пиковых концентраций амлодипина в плазме не отличается у пожилых и молодых пациентов. В пожилом возрасте клиренс амлодипина имеет тенденцию снижаться, что приводит к повышению AUC и периода полувыведения у пожилых пациентов. Повышение AUC и периода полувыведения у пациентов с застойной сердечной недостаточностью соответствовали ожидаемым показателям для данной возрастной группы.
- Применение у пациентов с нарушением функции печени: имеются лишь ограниченные данные относительно применения амлодипина у пациентов с нарушением функции печени. У пациентов с печеночной недостаточностью клиренс амлодипина снижен, что приводит к удлинению периода полувыведения и увеличению AUC примерно на 40-60%.

5.3 Доклинические данные по безопасности

Периндоприл

В исследованиях хронической токсичности при пероральном приеме (крысы и обезьяны) органом-мишенью оказалась почка, которой наносился обратимый вред.

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* мутагенность не отмечалась.

Исследования репродуктивной токсичности (крысы, мыши, кролики и обезьяны) показали отсутствие признаков эмбриотоксичности или тератогенности. Тем не менее, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента как класс обычно индуцируют нежелательное воздействие на позднее развитие плода, что приводит к смерти плода или развитию врожденных дефектов у грызунов и кроликов: наблюдались поражения почек и рост перинатальной и постнатальной смертности. У самок и самцов крыс влияния на фертильность не отмечалось.

В долгосрочных исследованиях на крысах и мышах канцерогенность не отмечалась.

Индапамид

При пероральном применении наивысших доз (в 40-8000 раз превышающих терапевтические) у различных видов животных наблюдалось усиление диуретических свойств индапамида. При внутривенном или внутривнутрибрюшинном введении индапамида в исследованиях острой токсичности основные симптомы отравления были связаны с фармакологическим действием индапамида, напр. урежение дыхания и расширение периферических сосудов.

Индапамид не проявлял мутагенных или канцерогенных свойств.

В исследованиях репродуктивной токсичности на крысах, мышах и кроликах эмбриотоксичность и тератогенность не выявлена.

Препарат не влиял на фертильность у самцов и самок крыс.

Периндоприл/индапамид

Токсичность комбинированного препарата периндоприла/индапамида незначительно выше, чем у его компонентов по отдельности. У крыс усиления почечных проявлений не наблюдалось.

9030 - 2020

Однако комбинация привела к желудочно-кишечной токсичности у собак и увеличению токсического воздействия на матерей у крыс (по сравнению с периндоприлом).

Тем не менее, эти нежелательные эффекты выявляются на уровне доз, которые указывают на очень значительный резерв безопасности по сравнению с применяемыми терапевтическими дозами.

Доклинические исследования, проведенные отдельно для периндоприла и индапамида, не выявили генотоксического, канцерогенного или тератогенного потенциала.

Амлодипин

Репродуктивные исследования на крысах и мышах выявили задержку родов, удлинение продолжительности родов и снижение выживаемости новорожденных при дозах примерно в 50 раз выше максимально рекомендованных доз для человека из расчета мг/кг.

Воздействие на фертильность крыс при применении амлодипина (у самцов – в течение 64 дней, у самок - 14 дней до спаривания) в дозировке до 10 мг/кг/сутки (в 8 раз* выше максимальной рекомендованной дозы для человека в 10 мг из расчета мг/м²) отсутствовало. В другом исследовании у самцов крыс применяли амлодипина бесилат в течение 30 дней в дозировке, сравнимой с дозой, применяемой у людей, из расчета мг/кг, при этом отмечалось снижение уровней фолликулостимулирующего гормона и тестостерона в плазме, а также снижение удельного веса спермы и количества зрелых сперматидов и клеток Сертоли.

У крыс и мышей, получавших амлодипин с пищей в течение двух лет в концентрациях из расчета суточной дозировки в 0,5, 1,25 и 2,5 мг/кг/сут, было показано отсутствие канцерогенности. Наивысшая доза (для мышей аналогично, а для крыс вдвое* выше максимальной рекомендованной клинической дозы, равной 10 мг из расчета мг/м²) была близка к максимальной переносимой дозе для мышей, но не для крыс.

Исследования мутагенности не выявили каких-либо связанных с препаратом эффектов на уровне генов или хромосом.

* Исходя из веса пациента в 50 кг

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Центральная часть

Соединение на основе кальция карбоната и крахмала: кальция карбонат 90%, прежелатинизированный кукурузный крахмал 10%

Целлюлоза микрокристаллическая (E460),

Натрия кроскармеллоза (E468),

Магния стеарат (E572),

Кремния диоксид коллоидный безводный,

Прежелатинизированный крахмал

Пленочная оболочка таблетки

Глицерин (E422),

Гипромеллоза 6мПа*с (E464),

Макрогол 6000,

Магния стеарат (E572),

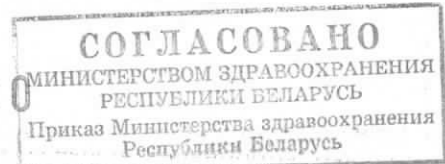
Титана диоксид (E 171)

6.2 Несовместимость

Неприменимо.

6.3 Срок хранения

3 года



Для флакона, содержащего 30 покрытых пленочной оболочкой таблеток, срок годности после вскрытия упаковки составляет 30 дней.

Для флакона, содержащего 100 покрытых пленочной оболочкой таблеток, срок годности после вскрытия упаковки составляет 100 дней.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30°C.

6.5 Тип и вместимость упаковки

30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в полипропиленовом флаконе для таблеток с дозирующей функцией из полиэтилена низкой плотности и с пробкой из такого же полиэтилена с влагопоглотителем.

100 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, во флаконе из полиэтилена высокой плотности с полипропиленовой крышкой с влагопоглотителем.

Коробки на 30, 60 (2 флакона по 30 таблеток), 90 (3 флакона по 30 таблеток), 100 и 500 таблеток (5 флаконов по 100 таблеток).

Не все расфасовки могут иметься в продаже.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Особые требования по утилизации отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Les Laboratoires Servier («Ле Лаборатуар Сервье»)
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France (Франция)

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь
Представительство УАО «Les Laboratoires Servier» (Французская Республика) в Республике Беларусь
220030, г. Минск, ул. Мясникова, 70, офис 303
Тел.: +375 (17) 306 54 55/56
Эл. почта: officeBY@servier.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

10417/15/16/20

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)



НД РБ

9030 - 2020

Дата первой регистрации: 01.10.2015

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 26.10.2020

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Порядок отпуска из аптек

По рецепту врача.

Общая характеристика лекарственного препарата Триплиksam доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства – УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» в информационно-коммуникационной сети «Интернет» www.rceth.by