

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения и  
социального развития  
Республики Казахстан  
от «15» \_\_\_\_\_ 06 \_\_\_\_\_ 2016 г.  
№ 002398

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства  
Трипликсам®**

**Торговое название**  
Трипликсам®

**Международное непатентованное название**  
Нет

**Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2.5 мг/0.625 мг/5 мг; 5 мг/1.25 мг/5 мг; 5 мг/1.25 мг/10 мг; 10 мг/2.5 мг/5 мг и 10 мг/2.5 мг/10 мг

**Состав**

Одна таблетка содержит

*активное вещество –*

таблетки 2.5 мг/0.625 мг/5 мг: периндоприла аргинин 2,5 мг (эквивалентно 1,69755 мг периндоприла), индапамид 0,625 мг, амлодипина бесилата 6.935 мг (эквивалентно 5.0 мг амлодипина)

таблетки 5 мг/1.25 мг/5 мг: периндоприла аргинин 5,0 мг (эквивалентно 3,395 мг периндоприла), индапамид 1,25 мг, амлодипина бесилата 6.935 мг (эквивалентно 5.0 мг амлодипина)

таблетки 5 мг/1.25 мг/10 мг: периндоприла аргинин 5,0 мг (эквивалентно 3,395 мг периндоприла), индапамид 1,25 мг, амлодипина бесилата 13,87 мг (эквивалентно 10.0 мг амлодипина)

таблетки 10 мг/2.5 мг/5 мг: периндоприла аргинин 10,0 мг (эквивалентно 6,79 мг периндоприла), индапамид 2,5 мг, амлодипина бесилата 6,935 мг (эквивалентно 5.0 мг амлодипина)



таблетки 10 мг/2.5 мг/10 мг: периндоприла аргинин 10,0 мг (эквивалентно 6,79 мг периндоприла), индапамид 2,5 мг, амлодипина бесилата 13,87 мг (эквивалентно 10.0 мг амлодипина)



*вспомогательные вещества:* кальция карбонат, целлюлоза



микрористаллическая, натрия кроскармеллоза, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, крахмал прежелатинизированный



*оболочка*: глицерин, гипромеллоза, макрогол 6000, магния стеарат, титана диоксид (Е 171), вода очищенная



### **Описание**

Таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с выдавленным символом  на одной стороне таблетки и  на другой стороне (для дозировки 2.5 мг/0.625 мг/ 5 мг);

Таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с выдавленным символом  на одной стороне таблетки и  на другой стороне (для дозировки 5 мг/1.25 мг/5 мг);

Таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с выдавленным символом  на одной стороне таблетки и  на другой стороне (для дозировки 5 мг/1.25 мг/ 10 мг);

Таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с выдавленным символом  на одной стороне таблетки и  на другой стороне (для дозировки 10 мг/2.5 мг/5 мг);

Таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с выдавленным символом  на одной стороне таблетки и  на другой стороне (для дозировки 10 мг/2.5 мг/ 10 мг)

### **Фармакотерапевтическая группа**

Препараты, влияющие на систему ренин-ангиотензин. АКФ ингибиторы в комбинации с другими препаратами. АКФ ингибиторы, другие комбинации. Периндоприл, амлодипин и индапамид  
Код АТХ С09ВХ01

### **Фармакологические свойства**

#### ***Фармакокинетика***

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

#### *Периндоприл:*

##### *Абсорбция и биодоступность*

После перорального приема абсорбция периндоприла происходит быстро и пиковая концентрация достигается в течение 1 часа (периндоприл является пролекарством, а периндоприлат - активным метаболитом). Период полураспада периндоприла в плазме составляет 1 час. Прием пищи снижает превращение в периндоприлат и биодоступность, таким образом, периндоприла аргинин следует принимать перорально раз в сутки утром, до еды.

##### *Распределение*

Объем распределения составляет примерно 0,2 л/кг для несвязанного периндоприлата. Связывание с белками плазмы для периндоприлата составляет 20%, в основном с ангиотензин-превращающим ферментом, но зависит от концентрации.

### *Биотрансформация*

Периндоприл является пролекарством. Двадцать семь процентов принятой дозы периндоприла достигает кровотока в виде активного метаболита периндоприлата. Дополнительно к активному периндоприлату периндоприл вырабатывает пять метаболитов, все из которых неактивны. Пиковая концентрация в плазме периндоприлата достигается в течение 3-4 часов.

### *Выведение*

Периндоприлат выводится с мочой, и окончательный период полувыведения несвязанной фракции составляет примерно 17 часов, что приводит к достижению устойчивого 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 снижено у пожилых людей, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью.

#### *Пациенты с нарушением функции почек:*

При почечной недостаточности желательно скорректировать дозу в зависимости от степени нарушения (клиренс креатинина).

*В случае диализа:* клиренс периндоприлата равен 70 мл/мин.

#### *У пациентов с циррозом:*

Фармакокинетика периндоприла изменена, печеночный клиренс исходной молекулы снижен наполовину. Тем не менее, количество выработанного периндоприлата не снижается и, таким образом, коррекция дозы необязательна.

### *Индапамид:*

#### *Абсорбция*

Индапамид быстро и полностью всасывается из пищеварительного тракта. Пиковая концентрация в плазме у людей достигается примерно через час после перорального приема продукта.

#### *Распределение*

Связывание с белками плазмы составляет 79%.

#### *Метаболизм и выведение*

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

Выведение происходит в основном через мочу (70% дозы) и кал (22%) в форме неактивных метаболитов.

#### *Особые категории пациентов*

Фармакокинетика не изменена у пациентов с почечной недостаточностью.

### *Амлодипин:*

#### *Абсорбция и биодоступность*

После приема терапевтических доз перорально амлодипин хорошо всасывается и достигает пикового уровня в крови через 6-12 часов. Абсолютная биодоступность составляет 64-80%.

Биодоступность амлодипина не зависит от приема пищи.

#### *Распределение*

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

#### *Метаболизм*

Амлодипин интенсивно метаболизируется в печени в неактивные метаболиты с выделением 10% исходного вещества и 60% метаболитов в мочу.

#### *Выведение*

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

#### *Особые категории пациентов*

Применение у пожилых людей: время до достижения пиковых концентраций амлодипина в плазме аналогично у пожилых и молодых субъектов. Клиренс амлодипина имеет тенденцию снижаться, что приводит к повышению ППК и периода полувыведения у пожилых пациентов. Повышение ППК и периода полувыведения у пациентов с застойной сердечной недостаточностью оказались в рамках ожидаемых показателей для изученных возрастных групп пациентов.

Применение у пациентов с нарушением функции печени: имеются лишь ограниченные данные относительно применения амлодипина у пациентов с нарушением функции печени. Пациенты с печеночной недостаточностью имеют сниженный клиренс амлодипина, что приводит к удлинению периода полураспада и увеличению ППК примерно на 40-60%.

#### **Фармакодинамика**

Трипликсам<sup>®</sup> является комбинацией трех антигипертензивных компонентов с дополнительными механизмами для контроля артериального давления у пациентов с гипертензией. Соль периндоприла аргинина является ингибитором ангиотензин-превращающего фермента, индапамид является диуретиком, содержащим хлорсульфамоил, а амлодипин - ингибитором оттока кальциевых ионов дигидропиридиновой группы.

#### *Механизм действия*

##### *Периндоприл:*

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

В результате происходит:

- снижение секреции альдостерона,
- увеличение активности ренина в плазме, так как альдостерон не посылает негативную информацию,
- снижение общей сосудистой резистентности, в особенности в сосудах мышц и почек, без сопутствующей задержки соли и воды или рефлекторной тахикардии при хроническом лечении.

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

Периндоприл действует посредством своего активного метаболита, периндоприлата. Другие метаболиты не являются активными.

Периндоприл снижает работу сердца благодаря:

- сосудорасширяющему действию на вены, возможно, вследствие изменений в метаболизме простагландинов: снижению преднагрузки,
- снижению общей периферической резистентности: снижению постнагрузки.

Исследования, проведенные на пациентах с сердечной недостаточностью, показали:

- снижение в наполняющем давлении левого и правого желудочков,
- снижение общей резистентности периферических сосудов,
- увеличение сердечного выброса и улучшение сердечного индекса,
- увеличение регионального кровообращения в мышце.

Тест на физическую нагрузку также показал улучшение.

*Индапамид:*

Индапамид является производным сульфонида с кольцом индола и фармакологически связан с группой тиазидных диуретиков. Индапамид ингибирует реабсорбцию натрия в сегменте кортикальной дилуции. Увеличивает выделение с мочой натрия и хлоридов и, в меньшей степени, выделение калия и магния, таким образом увеличивая объем мочи и оказывая антигипертензивное действие.

*Амлодипин:*

Амлодипин является ингибитором инфлюкса ионов кальция дигидропиридиновой группы (медленный блокатор каналов или антагонист ионов кальция) и ингибирует трансмембранный инфлюкс ионов кальция в гладкие мышцы сердца и сосудов.

*Фармакодинамическое действие*

*Периндоприл/индапамид:*

У пациентов с гипертензией, несмотря на их возраст, комбинация периндоприл/индапамид оказывает дозозависимый антигипертензивный эффект на диастолическое и систолическое артериальное давление в положении лежа на спине или стоя. В ходе клинических исследований сочетанное применение периндоприла и индапамида приводило к синергичному антигипертензивному действию по сравнению с теми же препаратами, принятыми по отдельности.

*Периндоприл:*

Периндоприл активно действует при всех степенях гипертензии: легкой, умеренной или тяжелой. Снижение систолического и диастолического артериального давления отмечается в положениях лежа и стоя. Антигипертензивное действие после однократной дозы является максимальным между 4 и 6 часами и сохраняется в течение 24 часов. Имеется высокая степень резидуальной блокады ангиотензин-превращающего фермента через 24 часа примерно на 80%.

У пациентов, кто реагирует на лечение, нормализация артериального давления достигается через месяц и держится без феномена тахифилаксии. Отмена лечения не оказывает рикошетного действия на гипертензию.

Периндоприл характеризуется сосудорасширяющим действием и восстанавливает эластичность корпуса основных артерий, исправляет гистоморфометрические изменения в резистентности артерий и приводит к снижению гипертрофии левого желудочка.

При необходимости добавление тиазидных диуретиков приводит к аддитивной синергии.

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

#### *Индапамид*

Индапамид в виде монотерапии оказывает 24-часовое антигипертензивное действие. Это действие оказывается в дозах, при которых эффект диуретика минимален.

Его антигипертензивное действие пропорционально улучшению податливости сосудистой стенки и снижению общей и артериолярной периферической сосудистой резистентности.

Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Когда доза тиазидных и тиазидоподобных диуретиков превышает, антигипертензивный эффект достигает плато, тогда как побочные эффекты продолжают увеличиваться. Если лечение неэффективно, дозу следует повысить.

Кроме того, было показано, что в течение кратковременного, среднего и долгосрочного применения у пациентов с гипертензией индапамид:

- не оказывает влияния на метаболизм липидов: триглицериды, ЛПНП-холестерин и ЛПВП-холестерин,
- не действует на метаболизм углеводов даже у гипертензивных пациентов с диабетом.

#### *Амлодипин*

Механизм антигипертензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим действием на гладкие мышцы сосудов. Механизм, по которому амлодипин снижает стенокардию, точно не определен, но амлодипин снижает общую ишемическую нагрузку благодаря своим двум действиям.

Амлодипин расширяет периферические артериолы и таким образом снижает общую периферическую резистентность (постнагрузку), с которой

сердце работает. Так как частота сердечных сокращений остается стабильной, этот понижающий нагрузку на сердце эффект снижает потребление энергии и потребности миокарда в кислороде.

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

У пациентов с гипертензией дозировка раз в сутки приводит к клинически значимым снижениям артериального давления в положении лежа на спине и стоя в течение 24 часов. Вследствие замедленного начала действия амлодипин не назначается при острой гипертензии. Амлодипин не оказывает нежелательного метаболического действия и не приводит к изменениям липидов в плазме и, таким образом, подходит для использования у пациентов с астмой, диабетом и подагрой.

*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 при монотерапии и в комбинации с рамиприлом) и VA NEPHRON-D (Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes, Исследование диабетической нефропатии) 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-го типа с признаками поражения органов-мишеней.

Исследование VA NEPHRON-D проводилось у пациентов с сахарным диабетом 2-го 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 АКФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Следовательно, ингибиторы АКФ 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-го типа) было посвящено изучению пользы от добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АКФ или блокатором рецепторов ангиотензина II у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и хроническим заболеванием почек, сердечно-сосудистым заболеванием, или и тем, и другим. Исследование было прекращено досрочно по причине повышенного риска развития нежелательных явлений. 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 дисфункция почек), также чаще регистрировались в группе алискирена, чем в группе плацебо.

### **Показания к применению**

- для лечения эссенциальной гипертензии у пациентов, принимающих одновременно периндоприл, индапамид и амлодипин в таких же дозах как в фиксированной комбинации

### **Способ применения и дозы**

Препарат рекомендуется принимать утром до еды, 1 раз в сутки.

Комбинация с фиксированной дозой не подходит для начальной терапии. Если необходимо изменить дозировку, следует провести титрование индивидуальных компонентов.

#### *Особая популяция*

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

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

У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) противопоказано принимать Трипликсам® в дозировках 10мг/2,5мг/5мг и 10мг/2,5мг/10мг. Таким пациентам рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельно каждого из компонентов.

В рамках запланированного последующего наблюдения необходимо будет часто контролировать уровни креатинина и калия.

Сочетанное применение периндоприла с алискиреном противопоказано пациентам с нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

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*

Выведение периндоприлата снижено у пожилых людей.



Пожилые люди могут получать лечение Трипликсамом® в зависимости от функции почек.

#### *Дети и подростки*

Безопасность и эффективность Трипликсама® у детей и подростков не установлена.

### **Побочные действия**

При приеме периндоприла, индапамида и амлодипина по отдельности наиболее часто отмечались следующие нежелательные реакции: головокружение, головная боль, парестезии, вертиго, сонливость, нарушения зрения, звон в ушах, ощущения сердцебиения, внезапное покраснение, гипотензия (и эффекты, связанные с гипотензией), кашель, одышка, желудочно-кишечные расстройства (боль в животе, запор, диарея, дисгевзия, тошнота, диспепсия, рвота), зуд, сыпь, макулопапулярная сыпь, мышечные спазмы, отек лодыжек, астения, отека и утомляемость.

Очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10000, <1/1000), очень редко (>1/10000), частота не установлена (на основании имеющихся данных провести оценку частоты развития не представляется возможным).

#### *Часто*

- головокружение, головная боль, парестезия
- вертиго
- дисгевзия
- нарушения зрения
- внезапное покраснение
- гипотензия (и эффекты гипотензии)
- кашель, одышка
- боль в животе, запор, диарея, диспепсия, тошнота, рвота
- зуд, сыпь, макулопапулярная сыпь
- мышечные спазмы, отек щиколоток, астения, отек

#### *Нечасто*

- эозинофилия
- гипогликемия, гиперкалиемия, обратимая при отмене препарата
- гипонатриемия
- бессонница
- перемены настроения (включая тревожность), нарушение настроения
- депрессия
- нарушения сна, сонливость
- гипестезия
- тремор, обморок
- диплопия
- звон в ушах, ощущения сердцебиения, тахикардия
- васкулит
- бронхоспазм
- сухость во рту

- изменения ритма дефекации
- крапивница, ангионевротический отек, гиперчувствительность у больных предрасположенных к аллергическим и астматическим реакциям
- алоpecia, пурпура, обесцвечивание кожи, экзантема
- гипергидроз
- реакции светочувствительности
- пемфигоид
- артралгия, миалгия, боль в спине, боль
- нарушения мочеиспускания, ноктурия, повышенная частота мочеиспускания
- почечная недостаточность
- эректильная дисфункция
- гинекомастия, боль в груди
- недомогание
- периферический отек
- гипертермия
- повышение веса, снижение веса
- повышение уровня мочевины, креатинина и билирубина в крови

*Редко*

- утомляемость
- отек
- повышение уровня ферментов печени

*Очень редко*

- агранулоцитоз
- апластическая анемия
- панцитопения, лейкопения, нейтропения
- тромбоцитопения
- снижение уровня гемоглобина и гематокрита
- гемолитическая анемия
- аллергические реакции
- гипергликемия
- гиперкальциемия
- спутанность сознания
- гипертонус
- периферическая нейропатия
- стенокардия
- аритмии (включая брадикардию, вентрикулярную тахикардию и мерцательную аритмию)
- инфаркт миокарда, возможно, вторично, вследствие излишней гипотензии у пациентов с высоким риском
- инсульт, возможно, вторично, вследствие излишней гипотензии у пациентов с высоким риском
- ринит
- эозинофильная пневмония

- гипертрофический гингивит
- панкреатит, гастрит, гепатит, желтуха, нарушение функции печени
- мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит
- Синдром Стивенса-Джонсона, Токсический эпидермальный некролиз
- отек Квинке
- острая почечная недостаточность

*Частота не установлена*

- истощение резервов калия с гипокалиемией, особенно серьезно для некоторых популяций с высоким риском
- полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (потенциально фатальная)
- возможность развития печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности
- возможное ухудшение ранее имеющейся острой системной красной волчанки
- на электрокардиограмме удлинение QT
- повышение уровня глюкозы в крови
- повышение уровня мочевой кислоты в крови
- ослабление
- экстрапирамидное расстройство

**Противопоказания**

- гиперчувствительность к активным веществам, другим сульфонидам, производным дигидропиридина, другим ингибиторам АПФ или вспомогательным веществам
- пациенты на диализе
- пациенты с нелеченной декомпенсированной сердечной недостаточностью
- 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<sup>®</sup>, содержащих 10мг/2,5мг комбинации периндоприла/индапамида (т.е. Трипликсам<sup>®</sup> 10мг/2,5мг/5мг и 10мг/2,5мг/10мг)
- в анамнезе ангионевротический отек (отек Квинке), связанный с приемом ингибитора АПФ в прошлом
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек
- беременность
- период лактации
- печеночная энцефалопатия
- тяжелое нарушение функции печени
- гипокалиемия
- тяжелая гипотензия
- шок, включая и кардиогенный шок

- обструкция выходного отдела левого желудочка (напр., аортальный стеноз высокой степени)
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда
- одновременное использование вместе с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ < 60мл/мин/1,73м<sup>2</sup>)

### Лекарственные взаимодействия

#### *Препараты, вызывающие гиперкалиемию:*

Некоторые препараты или терапевтические классы могут увеличивать случаи гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина-Н, НПВС, гепарины, иммунодепрессанты, как циклоспорин или такролимус, триметоприм. Комбинация этих препаратов увеличивает риск гиперкалиемии.

#### *Сочетанное применение противопоказано:*

Алискирен: у пациентов с диабетом или нарушением функции почек повышается риск гиперкалиемии, ухудшается почечная функция и увеличивается сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность.

#### *Сочетанное применение не рекомендуется:*

Компонент	Известное взаимодействие со следующим продуктом	Взаимодействие с другим лекарственным препаратом
Периндоприл/индапамид	Литий	При сочетанном приеме лития с ингибиторами АПФ отмечалось обратимое увеличение концентраций лития в сыворотке и токсичность. Прием периндоприла в комбинации с индапамидом одновременно с литием не рекомендуется, но если это необходимо, то следует тщательно контролировать уровень лития в сыворотке.
Периндоприл	Алискирен	У пациентов без диабета или нарушения функции почек повышается риск гиперкалиемии, ухудшается почечная функция и увеличивается сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность
	Сочетанное применение с ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина	В литературе упоминалось, что у пациентов с установленным атеросклерозом, сердечной недостаточностью или диабетом без поражения конечных органов сочетанная терапия с ингибитором АПФ и блокатором рецепторов ангиотензина приводит к более высокой частоте гипотензии, обмороков, гиперкалиемии и ухудшения почечной функции (включая острое нарушение функции

		почек) по сравнению с использованием монотерапии ренин-ангиотензин-альдостероновой системой. Двойная блокада (напр., комбинирование ингибитора АПФ с антагонистом рецепторов ангиотензина II) должна ограничиваться индивидуально определенными случаями при тщательном контроле почечной функции, уровней калия и артериального давления.
	Эстрамустин	Риск увеличения побочных эффектов, таких, как ангионевротический отек (отек Квинке).
	Калийсберегающие препараты (напр., триамтерен, амилорид), калий (соли)	Гиперкалиемия (потенциально летальная), особенно совместно с нарушением функции почек (аддитивный гиперкалиемический эффект). Не рекомендуется принимать периндоприл совместно с вышеупомянутыми препаратами (см. раздел 4.4). Если сочетанное применение вышеупомянутых препаратов необходимо, их следует принимать с осторожностью и часто проводить контроль уровня калия в сыворотке. Информация об использовании спиронолактона при сердечной недостаточности представлена в разделе "Сочетанное применение препаратов, при котором необходим особый уход".
Амлодипин	Дантролен (инфузия)	У животных летальная желудочковая фибрилляция и сердечно-сосудистый коллапс отмечаются в связи с гиперкалиемией после приема верапамила и внутривенного введения дантролена. Исходя из риска гиперкалиемии рекомендуется избегать сочетанного применения блокаторов кальциевых каналов, таких, как амлодипин, у пациентов, восприимчивых к злокачественной гипертермии и при лечении злокачественной гипертермии.
	Грейпфрут или грейпфрутовый сок	Биодоступность может повыситься у некоторых пациентов и привести к усилению гипотензивных свойств.

*Сочетанное применение препаратов, при котором необходим особый уход:*

Компонент	Известное	Взаимодействие с другим
-----------	-----------	-------------------------

	взаимодействие со следующим продуктом	лекарственным препаратом
Периндоприл/индапамид	Баклофен	Повышается антигипертензивный эффект. Следует контролировать артериальное давление и менять дозу антигипертензивного средства соответственно.
	Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (включая ацетилсалициловую кислоту в высоких дозах)	Когда ингибиторы АПФ назначаются одновременно с нестероидными противовоспалительными препаратами (т.е. ацетилсалициловая кислота в противовоспалительных дозах, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС), может произойти снижение антигипертензивного эффекта. Сочетанное применение ингибиторов АПФ и НПВС может привести к увеличению риска ухудшения почечной функции, включая возможную острую почечную недостаточность, и увеличение уровня калия в сыворотке, особенно у пациентов с уже нарушенной функцией почек. Комбинацию следует применять с осторожностью, особенно у пожилых людей. Пациенты должны получать достаточное количество воды, а почечная функция должна контролироваться с начала сочетанной терапии, а также после время от времени.
Периндоприл	Антидиабетические препараты (инсулин, пероральные гипогликемические препараты)	Эпидемиологические исследования показали, что сочетанное применение ингибиторов АПФ и антидиабетических препаратов (инсулины, пероральные гипогликемические препараты) может привести к усилению снижающего уровень глюкозы в крови действию и риску гипогликемии. Этот феномен имеет место в течение первых недель комбинированного лечения и у пациентов с нарушением функции почек.
	Некалийсберегающие диуретики	После начала терапии ингибитором АПФ у пациентов, принимающих диуретики, особенно тех, у которых отмечается истощение резервов жидкости и/или соли, может упасть артериальное давление. Возможно, гипотензивное воздействие можно снизить отменив диуретик, увеличив объем жидкости или прием солей до

		<p>начала терапии с низкими и постепенно увеличивающимися дозами периндоприла.</p> <p>При артериальной гипертензии, когда предыдущее лечение диуретиками могло вызвать истощение резервов солей/жидкости, следует прекратить прием диуретика до начала лечения ингибитором АПФ, после чего впоследствии можно будет добавить некалийсберегающий диуретик или начать прием ингибитора АПФ с низкой дозы, постепенно увеличивая.</p> <p>При лечении застойной сердечной недостаточности диуретиками прием ингибитора АПФ следует начать с очень низкой дозы, возможно, после снижения дозы некалийсберегающего диуретика.</p> <p>Во всех случаях почечную функцию (уровень креатинина) следует контролировать в течение первых недель терапии с использованием ингибиторов АПФ.</p>
	<p>Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)</p>	<p>Прием эплеренона или спиронолактона в дозировке 12,5-50 мг в сутки одновременно с низкими дозами ингибиторов АПФ во время лечения сердечной недостаточности II-IV степени (NYHA) с фракцией выброса &lt;40% и с использованием ранее ингибиторов АПФ и петлевых диуретиков приводит к риску развития потенциально летальной гиперкалиемии, особенно при несоблюдении рекомендаций приема данной комбинации.</p> <p>До начала приема этого комбинированного препарата исключите наличие гиперкалиемии и нарушения функции почек.</p> <p>В первый месяц лечения рекомендуется проводить тщательный контроль калиемии и креатинемии, сначала раз в неделю, а затем раз в месяц.</p>
Индапамид	<p>Препараты, приводящие к развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»</p>	<p>Вследствие риска развития гипокалиемии, индапамид следует принимать с осторожностью при сочетанном применении с препаратами, приводящими к развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», как, например:</p>

		<p>- антиаритмические препараты класса IA (квинидин, гидроквинидин, дизопирамид);</p> <p>- антиаритмические препараты класса III (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилиюм, соталол);</p> <p>- некоторые нейролептики (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлюоперазин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), другие нейролептики (пимозид);</p> <p>- другие препараты, как бепридил, цизаприд, дифеманил, в/в эритромицин, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, в/в винкамицин, метадон, астемизол, терфенадин.</p> <p>Препараты, приводящие к развитию Полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт».</p> <p>Профилактика низкого уровня калия и коррекция при необходимости: контроль QT интервала.</p>
	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	При низком уровне калия токсический эффект сердечных гликозидов возрастает. Следует контролировать уровень калия и ЭКГ и пересмотреть лечение при необходимости.
Амлодипин	Индукторы CYP3A4	Данные относительно воздействия индукторов CYP3A4 на амлодипин отсутствуют. Сочетанное применение индукторов CYP3A4 (напр., рифампицин, зверобой пронзеннолистный) может привести к снижению концентрации амлодипина в плазме. Амлодипин следует использовать с осторожностью совместно с индукторами CYP3A4.



	Ингибиторы СYP3A4	Сочетанное применение амлодипина с сильными или умеренными ингибиторами СYP3A4 (ингибиторы протеазы, азольные противогрибковые препараты, макролиды как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дильтиазем) может привести к значительному увеличению экспозиции амлодипина. Клиническое проявление этих ФК вариаций может быть выражена сильнее у пожилых людей. Таким образом, может потребоваться клинический контроль и коррекция доз.
--	-------------------	---

*Сочетанное применение препаратов, которое следует принять во внимание:*

Компонент	Известное взаимодействие со следующим продуктом	Взаимодействие с другим лекарственным препаратом
Периндоприла аргинин / индапамид / амлодипин	Имипраминоподобные антидепрессанты (трициклические), нейролептики	Увеличение антигипертензивного действия и риск 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).
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 или прокаинамид	Сочетанное применение с ингибиторами АПФ может привести к повышению риска лейкопении.
	Анестетики	Ингибиторы АПФ могут увеличивать гипотензивный эффект некоторых анестетиков.

	Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин)	Увеличение риска ангиоэдемы вследствие вызванного глиптином снижения активности дипептидил пептидазы IV (DPP-IV) у пациентов при сочетанном лечении ингибиторами АПФ.
	Симпатомиметики	Симпатомиметики могут снизить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.
	Золото	Нитритоидные реакции (симптомы включают покраснение лица, тошноту, рвоту и гипотензию) отмечались редко у пациентов, получающих терапию инъекциями золота (ауротиомалат натрия), и при сочетанной терапии ингибиторами АПФ, включая периндоприл.
Индапамид	Метформин	Лактоацидоз вследствие приема метформина, возможной функциональной почечной недостаточностью, связанной с диуретиками и, в частности, с петлевыми диуретиками. Не используйте метформин при уровнях креатинина выше 15 мг/л (135 микромоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 микромоль/л) у женщин.
	Йодированное контрастное вещество	В случаях обезвоживания при приеме диуретиков имеется повышенный риск острой почечной недостаточности, особенно при использовании высоких доз йодированного контрастного вещества. До приема йодированного компонента следует провести регидратацию.
	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 истощения резервов соли и воды.
Амлодипин	Аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин	По результатам исследований клинических взаимодействий амлодипин не влияет на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, варфарина или циклоспорина.

	Симвастатин	Сочетанное применение многократных доз 10 мг амлодипина с 80 мг симвастатина привело к 77% повышению экспозиции симвастатина по сравнению с монотерапией симвастатином. Следует ограничить дозу симвастатина до 20 мг в сутки у пациентов, принимающих амлодипин.
--	-------------	---

### **Особые указания**

Все предупреждения относительно каждого компонента, как указано ниже, касаются и Трипликсама® с фиксированной комбинацией доз.

*Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС):*

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.

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 препараты, добавки калия или калийсодержащие заменители солей*

Обычно не рекомендуется сочетанное применение периндоприла и калийсберегающих препаратов, добавок калия или калийсодержащих заменителей

*Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия*

Нейтропения, агранулоцитоз, тромбоцитопения и анемия отмечались у пациентов, получающих ингибиторы АПФ. У пациентов с нормальной почечной функцией и без других осложняющих факторов, нейтропения бывает редко. Периндоприл следует использовать с крайней осторожностью у пациентов с коллагенозами, при приеме иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, или при наличии отягчающих факторов, особенно, если в анамнезе имеется нарушение функции почек. У некоторых из этих пациентов развились тяжелые инфекции, которые в некоторых случаях не поддавались 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).

*Гиперчувствительность/ангионевротический отек*

Ангионевротический отек лица, конечностей, губ, языка, гортани и/или глотки редко отмечался у пациентов, получавших лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, включая периндоприл. 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 исчезли до выписки пациента. В тех случаях, когда отекали лишь лицо и губы, состояние обычно проходит без лечения, хотя для облегчения симптомов используются и антигистаминные средства.

Ангионевротический отек гортани может оказаться фатальным. Вовлечение языка, гортани или глотки может привести к нарушению проходимости дыхательных путей, следует сразу же начать соответствующее лечение, сделать подкожную инъекцию раствора эпинефрина 1:1000 (0,3 мл - 0,5 мл) и/или принять меры для обеспечения проходимости дыхательных путей.

Пациенты с ангионевротическим отеком в анамнезе, вне зависимости от терапии ингибиторами АПФ, могут иметь повышенный риск развития отека Квинке при приеме ингибиторов АПФ.

Редко 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 при помощи процедур, включая КТ или УЗИ живота, или во время операции, а симптомы исчезали после прекращения приема ингибитора АПФ. Ангионевротический отек кишечника следует включать в дифференциальный диагноз пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, с болями в животе.

#### *Анафилактикоидные реакции во время десенсибилизации*

Отдельно были выделены отчеты о пациентах, у которых отмечались долгосрочные, угрожающие жизни анафилактикоидные реакции при приеме ингибиторов АПФ во время десенсибилизирующего лечения ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ следует принимать с осторожностью аллергичным пациентам при десенсибилизации и полностью избегать тем, кто проходит иммунотерапию ядом. Тем не менее, эти реакции можно предотвратить, временно отменив ингибиторы АПФ, по крайней мере, за 24 часа до лечения у пациентов, которым необходимо провести десенсибилизацию и использовать ингибиторы АПФ.

#### *Анафилактикоидные реакции во время ЛПНП-афереза*

Угрожающие жизни анафилактикоидные реакции редко отмечались у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ во время афереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) сульфатом декстрана. Этих реакций можно было избежать, временно приостанавливая лечение ингибиторами АПФ до проведения афереза.

### *Пациенты на гемодиализе*

Анафилактоидные реакции отмечались у пациентов, которым проводили диализ мембранами с высокой гидравлической проницаемостью (напр., AN 69®) и которые одновременно принимали ингибитор АПФ. Этим пациентам следует использовать другой вид мембраны для диализа или другой класс антигипертензивного средства.

### *Печеночная энцефалопатия*

Когда функция печени нарушена, применение тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести к развитию печеночной энцефалопатии. Если это произойдет, следует сразу же прекратить прием диуретика.

### *Фоточувствительность*

При использовании тиазидных и тиазидоподобных диуретиков отмечались случаи фоточувствительности. Рекомендуется прекратить лечение, если во время лечения будет отмечаться реакция фоточувствительности. При необходимости возобновить лечение диуретиком рекомендуется защищать места, подвергающиеся воздействию лучей солнца или УФ спектра А искусственного происхождения.

### *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 10мг/2,5мг комбинации периндоприла/индапамида (т.е. Трипликсам® 10мг/2,5мг/5мг и 10мг/2,5мг/10мг).

- Некоторым пациентам с гипертензией, у которых отсутствует заболевание почек в анамнезе, но анализ крови указывает на функциональную почечную недостаточность, следует прекратить лечение и в случае его возобновления использовать меньшую дозировку или один компонент препарата.

У этих пациентов необходимо часто контролировать уровни калия и креатинина после двух недель лечения и затем раз в два месяца в течение периода терапевтической стабильности. Почечная недостаточность в основном отмечалась у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью или фоновой почечной недостаточностью, включая стеноз почечной артерии.

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

- Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (в случае сердечной недостаточности, истощения резервов воды и электролитов, и т.д.): при использовании периндоприла отмечалась значительная стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, особенно при значительном истощении резервов воды и электролитов

(строгая диета с ограничением натрия или продолжительный прием диуретиков) у пациентов с изначально низким уровнем артериального давления, в случаях стеноза почечной артерии, застойной сердечной недостаточности или цирроза с отеком и асцитом.

Блокада этой системы ингибитором ангиотензин-превращающего фермента может привести, особенно при первом назначении и в течение первых двух недель лечения, к неожиданному 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. Для пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярным расстройством излишняя гипотензия может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

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

У пожилых людей показатели уровня креатинина в плазме должны быть рассмотрены с поправкой на возраст, вес и пол.

Гиповолемия, развившаяся вторично, вследствие потери воды и натрия при использовании диуретика в начале лечения, приводит к снижению клубочковой фильтрации. Это может вызвать повышение уровней мочевины и креатинина в крови. Эта преходящая функциональная почечная недостаточность не имеет нежелательных последствий у пациентов с нормальной почечной функцией, но, тем не менее, может ухудшить ранее имевшееся нарушение функции почек.

- Амлодипин можно использовать в нормальных дозах у пациентов с почечной недостаточностью. Изменения в концентрации амлодипина в плазме не связаны со степенью нарушения функции почек.
- Влияние комбинации Трипликсама не изучалось при нарушении функции почек. При нарушении функции почек дозы Трипликсама должны соответствовать дозам его индивидуальных компонентов при приеме отдельно.

#### *Гипотензия и истощение резервов воды и натрия*

- Имеется риск неожиданной гипотензии в условиях ранее имеющегося истощения резервов натрия (в особенности у пациентов со стенозом почечной артерии). Таким образом, следует систематически проверять наличие признаков истощения резервов воды и электролитов, которое может произойти при сопутствующем эпизоде диареи или рвоты. Таким пациентам следует регулярно следить за уровнем электролитов в плазме. При значительной гипотензии может понадобиться проведение внутривенной инфузии изотонического физиологического раствора.

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

- Любые диуретики могут привести к снижению уровня натрия, что может иметь серьезные последствия. Снижение уровня натрия вначале может протекать асимптоматично и, таким образом, крайне важно регулярно проводить анализы. Анализы следует проводить чаще пожилым людям и пациентам с циррозом.

#### *Уровни калия*

- Комбинация индапамида с периндоприлом и амлодипином не предотвращает начало гипокалиемии, особенно у пациентов с диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае с использованием любого антигипертензивного препарата в сочетании с диуретиком, следует регулярно проверять уровень калия в плазме.
- У некоторых пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, включая периндоприл, отмечалось повышение уровня калия в сыворотке. Факторами риска для развития гиперкалиемии являются следующие состояния: почечная недостаточность, ухудшение функции почек, возраст ( $> 70$  лет), сахарный диабет, сопутствующие явления, в частности, обезвоживание, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз и сочетанное применение калийсберегающих диуретиков (напр., спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), калиевых добавок или содержащих калий заменителей соли; или прием этими пациентами других препаратов, увеличивающих уровень калия в сыворотке (напр., гепарин). Использование калиевых добавок, калийсберегающих диуретиков или содержащих калий заменителей 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. Если сочетанное применение вышеупомянутых препаратов необходимо, их следует принимать с осторожностью и часто проводить контроль уровня калия в сыворотке.
- Истощение резервов калия с гипокалиемией является основным риском при использовании тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Риск снижения уровня калия ( $< 3,4$  ммоль/л) следует предотвратить в некоторых популяциях с высоким риском, таких как пожилые и/или истощенные люди (несмотря на то, принимают ли они большое количество препаратов), пациенты с циррозом и отеком, и асцитом, пациенты с коронарной болезнью сердца и сердечной недостаточностью.

В таких случаях гипокалиемия повышает токсичность сердечных гликозидов и риск аритмий.

Субъекты с удлиненным QT интервалом также принадлежат к популяции с высоким риском, независимо от того, является причина

врожденной или ятрогенной. Гипокалиемия, как и брадикардия, является фактором, который способствует развитию нарушений 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 выявления низкого уровня калия требуется проведение коррекции.

#### *Уровни 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 гиперпаратирозом. В таких случаях лечение следует прекратить до исследования функции паращитовидной железы.

#### *Реноваскулярная гипертензия*

Лечение реноваскулярной гипертензии состоит в реваскуляризации. Тем не менее, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента могут оказывать благотворное влияние на пациентов с реноваскулярной гипертензией, ожидающих реконструктивную операцию, или в случае, когда такая операция невозможна.

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

#### *Кашель*

При использовании ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента отмечался сухой кашель. Он характеризуется постоянством и исчезает при отмене лечения. В случае данного симптома следует рассмотреть ятрогенную этиологию. Если назначение ингибитора ангиотензин-превращающего 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, и лечение следует начинать с низкой дозы.

#### *Гипертензивный криз*

Безопасность и эффективность амлодипина при гипертензивном кризе не установлены.

#### *Сердечная недостаточность / тяжелая сердечная недостаточность*

Пациентов с сердечной недостаточностью следует лечить с осторожностью.



В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (класс NYHA III и IV) частота отека легких была выше в группе, получавшей амлодипин, чем в группе плацебо. Блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует использовать с осторожностью у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, так как они могут 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. Лечение бета-блокаторами пациентов с гипертензией и коронарной недостаточностью не следует прерывать: ингибиторы АПФ добавляются 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 контролировать уровень гликемии у пациентов с диабетом, ранее принимавших антидиабетические препараты перорально или инсулин, а именно во время первого месяца лечения ингибитором АПФ.

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

*Этнические различия*

Как и в случае с приемом других ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, периндоприл менее эффективен для снижения артериального давления у представителей негроидной расы, чем у представителей других рас, возможно, вследствие более высокой частоты низкого уровня ренина в негроидной популяции пациентов с высоким артериальным давлением

*Хирургия/анестезия*

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента могут приводить к гипотензии в случае анестезии, особенно если используемый анестетик является препаратом с гипотензивным потенциалом.

Таким образом, рекомендуется прекратить лечение такими ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента длительного действия, как периндоприл, за день до хирургической операции.

*Нарушение функции печени*

Редко прием ингибиторов АПФ связан с синдромом, который начинается холестатической желтухой и прогрессирует до скоротечного некроза печени и (иногда) смерти. Механизм этого синдрома не известен. Пациенты, принимающие ингибиторы АПФ, у которых отмечается

желтуха или значительное увеличение печеночных ферментов, должны прекратить прием ингибиторов АПФ и остаться под наблюдением.

Период полураспада амлодипина удлинён и показатели АУС выше у пациентов с нарушенной функцией печени; рекомендации по дозам отсутствуют. Таким образом, прием амлодипина следует начинать с низкой дозы и с осторожностью как в начале лечения, так и при увеличении дозы. Медленное титрование дозы и тщательный контроль необходим в случае пациентов с тяжелым нарушением функции печени.

Трипликсам® 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 может увеличиваться тенденция приступов подагры.

#### *Пожилые люди*

До начала терапии следует проверить почечную функцию и уровни калия. Начальная доза соответственно корректируется в зависимости от изменения артериального давления, особенно в случае истощения резервов воды и электролитов, чтобы избежать неожиданной гипотензии.

У пожилых повышать дозу амлодипина следует с осторожностью.

#### *Фертильность, беременность и кормление грудью*

Учитывая воздействие отдельных компонентов этого комбинированного продукта на беременность и кормление грудью, не рекомендуется принимать Трипликсам® в первом триместре беременности. Трипликсам® противопоказан во время второго и третьего триместров беременности.

Трипликсам® противопоказан 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:*

Эпидемиологические данные относительно риска тератогенности после экспозиции ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности не являются однозначными; хотя нельзя исключить небольшое увеличение риска. Если продолжение терапии ингибиторами АПФ необязательно, пациенткам, планирующим беременность, следует перейти на альтернативные гипотензивные средства с установленным профилем безопасности для использования во время беременности. При подтверждении беременности лечение ингибиторами АПФ должно быть сразу же остановлено и при необходимости начато альтернативное лечение.

Известно, что прием ингибиторов АПФ во время второго и третьего триместров вызывает фетотоксичность (снижение почечной функции,

маловодие, замедление окостенения костей черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия).

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

Младенцы, матери которых принимали ингибиторы АПФ, должны тщательно наблюдаться по поводу гипотензии.

*Индапамид:*

Продолжительное использование тиазида в третьем триместре беременности может снизить объем плазмы у матери, а также маточно-плацентарное кровообращение, что может привести к фето-плацентарной ишемии и задержке развития. Более того, при экспозиции в период, близкий к родам, отмечались редкие случаи гипогликемии и тромбоцитопении у новорожденных.

*Амлодипин:*

Безопасность амлодипина при беременности у человека не установлена.

*Кормление грудью*

Трипликсам® противопоказан во время кормления грудью.

*Периндоприл:*

Ввиду того, что информация об использовании периндоприла в период кормления грудью отсутствует, периндоприл не рекомендуется, и во время кормления грудью предпочтение отдается альтернативным видам лечения с установленным профилем безопасности, особенно в случае новорожденного или преждевременно родившегося младенца.

*Индапамид:*

Индапамид выделяется в молоко человека. Индапамид тесно связан с тиазидными диуретиками, применение которых в период кормления грудью приводило к снижению или даже отмене выработки молока. Также может развиваться гиперчувствительность к производным сульфонида, гипокалиемия.

*Фертильность*

*Аналогично для периндоприла и индапамида:*

Исследования репродуктивной токсичности показали отсутствие воздействия на фертильность у самок и самцов крыс. 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 воздействия амлодипина на фертильность. В одном исследовании на крысах отмечалось нежелательное воздействие на фертильность самцов.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами*

Рекомендуется быть осторожными при управлении автотранспортом, особенно в начале лечения.

### **Передозировка**

Информация о передозировке Трипликсама® у людей отсутствует.

*Симптомы:* в случае использования комбинации периндоприл/индапамид наиболее вероятной нежелательной реакцией в случаях передозировки является гипотензия иногда вместе с тошнотой, рвотой, спазмами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания, олигурией, которая может перерасти в анурию (вследствие гиповолемии). Могут отмечаться нарушения содержания воды и соли (низкий уровень натрия, низкий уровень калия).

*Лечение:* рекомендуется промывание желудка, прием активированного угля, а затем восстановление баланса жидкости и электролитов до нормы.

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

Периндоприлат, активную форму периндоприла, можно вывести диализом. В случае амлодипина имеется ограниченная информация о преднамеренной передозировке у людей.

Имеющиеся данные указывают на то, что грубая передозировка может привести к чрезмерному расширению сосудов и, возможно, рефлекторной тахикардии. Сообщалось о значительной и, возможно, долгосрочной системной гипотензии, включая шок с летальным исходом.

Клинически значимая гипотензия вследствие передозировки амлодипина требует активного сердечно-сосудистого вмешательства, включая частый контроль за сердечной и респираторной функцией, поднятие конечностей и мониторинг объема циркулирующей жидкости и выработки мочи.

Для восстановления сосудистого тонуса и артериального давления можно использовать сосудосужающее средство, если к этому не имеется противопоказаний. Кальция глюконат внутривенно может помочь нейтрализовать эффект блокады кальциевых каналов.

### **Форма выпуска и упаковка**

По 30 таблеток помещают в тубы полипропиленовые, с дозирующим отверстием для постепенной выдачи таблеток. Туба закрывается пробкой из полиэтилена низкой плотности, содержащей 2 г сиккативного геля.

По 1 тубе вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в пачку картонную

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30°C.  
Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения**

2 года

Не принимать по истечении срока годности, указанного на упаковке

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Производитель**

Servier (Ireland) Industries Ltd., Ирландия

**Владелец регистрационного удостоверения**

Les Laboratoires Servier, Франция



*Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по продукции, а также за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:*

**Представительство «Ле Лаборатуар Сервье С.А.С.» в РК**

050020, г.Алматы, пр-т Достык 310г, Бизнес центр, 3 этаж

Тел.: (727) 386 76 62/63/64/70/71

Факс: (727) 386 76 67

Электронная почта: [kazadinfo@kz.netgrs.com](mailto:kazadinfo@kz.netgrs.com)