

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Трипликсам, 5 мг + 1,25 мг + 5 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар
Трипликсам, 10 мг + 1,25 мг + 5 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар
Трипликсам, 5 мг + 2,5 мг + 10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар
Трипликсам, 10 мг + 2,5 мг + 10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

Әсер етуші зат: амлодипин+индапамид+периндоприл

Трипликсам, 5 мг + 1,25 мг + 5 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Үлбірлі қабықпен қапталған әр таблетканың құрамында 6,935 мг амлодипин безилаты бар, 5,0 мг амлодипинге, 1,25 мг индапамидге және 5,0 мг периндоприл аргининіне сәйкес келеді, 3,395 мг периндоприлге сәйкес келеді.

Трипликсам, 10 мг + 1,25 мг + 5 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Үлбірлі қабықпен қапталған әр таблетканың құрамында 13,87 мг амлодипин безилаты бар, 10,0 мг амлодипинге, 1,25 мг индапамидке және 5,0 мг периндоприл аргининіне сәйкес келеді, 3,395 мг периндоприлге сәйкес келеді.

Трипликсам, 5 мг + 2,5 мг + 10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Үлбірлі қабықпен қапталған әр таблетканың құрамында 6,935 мг амлодипин безилаты бар, 5,0 мг амлодипинге, 2,5 мг индапамидке және 10,0 мг периндоприл аргининіне сәйкес келеді, 6,79 мг периндоприлге сәйкес келеді.

Трипликсам, 10 мг + 2,5 мг + 10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Үлбірлі қабықпен қапталған әр таблетканың құрамында 13,87 мг амлодипин безилаты бар, 10,0 мг амлодипинге, 2,5 мг индапамидке және 10,0 мг периндоприл аргининіне сәйкес келеді, 6,79 мг периндоприлге сәйкес келеді.

Қосымша заттардың толық тізімі 6.1 бөлімде көрсетілген.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Трипликсам, 5 мг + 1,25 мг + 5 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Бір жағында  өрнегі және екінші жағында  компания логотипі бар ақ түсті ұзынша екі беті дөңес таблеткалар.

Трипликсам, 10 мг + 1,25 мг + 5 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Бір жағында  өрнегі және екінші жағында  компания логотипі бар ақ түсті ұзынша екі беті дөңес таблеткалар.

Трипликсам, 5 мг + 2,5 мг + 10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Бір жағында  өрнегі және екінші жағында  компания логотипі бар ақ түсті ұзынша екі беті дөңес таблеткалар.

Трипликсам, 10 мг + 2,5 мг + 10 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Бір жағында  өрнегі және екінші жағында  компания логотипі бар ақ түсті ұзынша екі беті дөңес таблеткалар.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

Трипликсам препараты ересек пациенттерді емдеу үшін қолданылады. Амлодипин, индапамид және периндоприлді бірдей дозада қабылдау аясында артериялық қысымы (АҚ) төмендеген кезде артериялық гипертензиясы бар пациенттерде терапия ретінде қолданылады.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Тәулігіне 1 рет 1 таблеткадан.

Триплиksam препаратының дозасы жекелеген компоненттер дозаларының бұрын өткізілген титрлеуінен кейін таңдалады. Ең жоғары тәуліктік доза – 10,0 мг + 2,5 мг + 10,0 мг дозада 1 таблетка.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер (4.3 және 4.4 бөлімдерді қараңыз)

Триплиksam бүйрек функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттерге (креатинин клиренсі (кк) 30 мл/мин аз) қарсы көрсетімді. Бүйрек функциясының орташа бұзылулары бар пациенттерге (КК 30-60 мл/мин) Триплиksam 5,0 мг + 2,5 мг + 10,0 мг және 10,0 мг + 2,5 мг + 10,0 мг дозада қарсы көрсетімді. Емдеуді монокомпоненттердің дозаларын таңдаудан бастау ұсынылады.

Тұрақты медициналық бақылау қан плазмасындағы креатинин мен калий концентрациясын үнемі бақылауды қамтуы керек.

Алискиренмен бірге қолдану бүйрек функциясының орташа және ауыр бұзылулары бар пациенттерде (шумақтық сүзгілеу жылдамдығы (ШСЖ) <60 мл/мин/1,73 м² дене бетінің ауданы) қарсы көрсетімді (4.3 бөлімді қараңыз).

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер (4.3, 4.4 және 5.2 бөлімдерді қараңыз)

Бауыр функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттерде Триплиksam қарсы көрсетімді.

Бауыр функциясының жеңіл немесе орташа бұзылулары бар пациенттерде пациенттердің осы тобы үшін амлодипиннің дозасы бойынша біржақты ұсынымдар анықталмауына байланысты Триплиksam препаратын сақтықпен тағайындау керек.

Егде жастағы пациенттер (4.4 бөлімді қараңыз)

Егде жастағы пациенттерде периндоприлаттың шығарылуы баяулайды (5.2 бөлімді қараңыз). Емдеу бүйрек функциясын ескере отырып жүргізілуі керек (4.3 бөлімді қараңыз).

Бала пациенттер

Қазіргі уақытта балалар мен жасөспірімдерде Триплиksam препаратын қолданудың қауіпсіздігі мен тиімділігі туралы деректер жоқ.

Қолдану тәсілі

Ішке, тәуліктің бір уақытында, дұрысы, таңертең. Таблетканы шайнамай және ұсақтамай, сумен толықтай жұтып қою керек.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- амлодипинге, дигидропиридиннің басқа туындыларына, индапамидке, сульфонамидтің басқа туындыларына, периндоприлге, ангиотензинөзгертуші ферменттің (АӨФ) басқа тежегіштеріне немесе 6.1 бөлімде аталған қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық;

- гемодиализдегі пациенттер;

- декомпенсация сатысында емделмеген жүрек жеткіліксіздігі;

- бүйрек функциясының ауыр бұзылуы (КК 30 мл/мин кем);

- индапамид/периндоприл 2,5 мг/10 мг (яғни 5 мг + 2,5 мг + 10 мг Триплиksam және 10 мг + 2,5 мг + 10 мг Триплиksam) біріктірілімінің дозасы үшін бүйрек функциясының орташа бұзылуы (КК 60 мл/мин-ден аз);

- анамнезінде АӨФ тежегіштерін қабылдау аясында ангионевроздық ісіну (Квинке ісінуі) (4.4 бөлімді қараңыз);

- тұқым қуалайтын / идиопатиялық ангионевроздық ісіну;

- жүктілік (4.4 және 4.6 бөлімдерді қараңыз);
- бауыр энцефалопатиясы;
- бауыр функциясының ауыр бұзылуы;
- гипокалиемия;
- айқын артериялық гипотензия (систолалық АҚ 90 мм сынап бағанасынан аз);
- шок (кардиогендіні қоса);
- сол жақ қарыншаның шығару жолының обструкциясы (мысалы, аорта сағасының клиникалық маңызды стенозы);
- жедел миокард инфарктісінен кейінгі гемодинамикалық тұрақты емес жүрек жеткіліксіздігі;
- қант диабеті және/немесе бүйрек функциясының орташа немесе ауыр бұзылулары бар пациенттерде құрамында алискирен бар препараттармен бірлесіп қолдану (ШСЖ <60 мл/мин / 1,73 м2 дене бетінің ауданы) (4.5 және 5.1 бөлімдерді қараңыз);
- диабеттік нефропатиясы бар пациенттерде ангиотензин II рецепторларының антагонистерімен (АРА II) бірлесіп қолдану;
- валсартан + сакубитрил біріктірілімімен бірге қолдану. Триплиksam препаратын валсартан + сакубитрил біріктірілімінің соңғы дозасын қолданғаннан кейін 36 сағаттан ерте қабылдауға болмайды (4.4 және 4.5 бөлімдерін де қараңыз);
- теріс зарядталған беттермен қанның жанасуына әкелетін экстракорпоральді емдеу (сонымен қатар 4.5 бөлімді қараңыз);
- бүйрек артерияларының айқын екі жақты стенозы немесе жалғыз жұмыс істейтін бүйрек артериясының стенозы (сонымен қатар 4.4 бөлімді қараңыз);
- «пируэт» типті полиморфты қарыншалық тахикардияны тудыруы мүмкін препараттармен бірлесіп қолдану;
- QT аралығын ұзартатын препараттармен бірге қолдану;
- қан плазмасында калий мөлшері жоғары пациенттерде калий сақтайтын диуретиктермен, калий және литий препараттарымен бірлесіп қолдану.

4.4. Қолдану кезіндегі ерекше нұсқаулар мен сақтандыру шаралары

Сақтықпен

Бір ғана жұмыс істейтін бүйректің болуы, су-электролит теңгерімінің бұзылуы, дәнекер тінінің жүйелік аурулары, иммуносупрессорлармен, аллопуринолмен, прокаинамидпен емдеу (нейтропения, агранулоцитоздың даму қаупі), жедел миокард инфарктісі (және миокард инфарктісінен кейін 1 ай ішінде), СҮРЗА4 изоферментінің тежегіштерімен немесе индукторларымен бір мезгілде тағайындағанда синус түйінінің әлсіздік синдромы (айқын тахи- және брадикардия), бүйрек функциясының жеңіл және орташа бұзылуы, сүйек кемігінің қан түзілімінің тежелуі, айналымдағы қан көлемінің төмендеуі (диуретиктерді қабылдау, ас тұзын шектейтін диета, құсу, диарея, гемодиализ), гиперурикемия (әсіресе подагра және урат нефролитиазымен қатар жүретін), дантроленді, эстрамустинді бірге қолдану, декстран сульфатының көмегімен төмен тығыздықтағы липопротеин аферезі (ТТПЛ) емшарасына дейін артериялық қысымның тұрақсыздығы, бүйрек трансплантациясынан кейінгі жағдай, негроид нәсілді пациенттер, жүректің ишемиялық ауруы, цереброваскулярлық аурулар, реноваскулярлық гипертензия, қант диабеті, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі (NУНА жіктемесі бойынша III және IV функционалды клас), калий сақтайтын диуретиктерді, калий препараттарын, құрамында калий бар ас тұзы мен литий алмастырғыштарды бір мезгілде қолдану, хирургиялық араласым/жалпы анестезия, жоғары ағымды жарғақшаларды пайдаланумен гемодиализ (мысалы, AN69®), аллергендермен десенсибилизациялайтын емдеуді бір мезгілде жүргізу (мысалы, жарғаққанаттылар уымен), аорта стенозы/митралды стеноз/гипертрофиялық обструктивті кардиомиопатия, егде жас.

Препараттың жекелеген компоненттерін қабылдауға байланысты барлық сақтандыру шараларын Триплиksam препаратының құрамындағы бекітілген біріктірілімін қолдану кезінде ескеру қажет.

Амлодипин

Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі

Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерді емдеу сақтықпен жүргізілуі керек.

Амлодипинді NYHA жіктемесі бойынша III және IV функционалдық класты созылмалы жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде қолданғанда өкпе ісінуі дамуы мүмкін. «Баяу» кальций өзектерінің блокаторларын, соның ішінде амлодипинді, жүрек-қан тамырлары оқиғалары мен өлім қаупінің жоғарылауына байланысты созылмалы жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде сақтықпен қолданылуы керек.

Ауыр созылмалы жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде (NYHA жіктемесі бойынша IV функционалдық класс) емдеу төмен дозалардан және мұқият медициналық бақылаудан басталуы керек.

Артериялық гипертензиясы мен жүректің ишемиялық ауруы бар пациенттер бета-адреноблокаторларды қабылдауды тоқтатпауы тиіс: АӨФ тежегіштері бета-адреноблокаторлармен бірге қолданылуы тиіс.

Гипертониялық криз

Гипертониялық криз кезінде амлодипинді қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталмаған.

Индапамид

Бауыр энцефалопатиясы

Бауыр функциясының бұзылуы болған кезде тиазидті және тиазид тәрізді диуретиктерді қабылдау, әсіресе электролиттік теңгерімсіздік жағдайында, бауыр комасына дейін үдеуі мүмкін бауыр энцефалопатиясының дамуына әкелуі мүмкін. Бұндай жағдайда диуретикті қабылдауды дереу тоқтату керек.

Фотосезімталдық

Тиазидті және тиазид тәрізді диуретиктерді қабылдау аясында фотосезімталдық реакциясының даму жағдайлары туралы хабарланды (4.8 бөлімді қараңыз). Препаратты қабылдау аясында фотосезімталдық реакциясы дамыған жағдайда емдеуді тоқтату керек. Диуретиктермен емдеуді жалғастыру қажет болған жағдайда теріні күн сәулесінің немесе жасанды ультракүлгін сәулелердің әсерінен қорғау ұсынылады.

Хориоидалды жалқық, жедел миопия және салдарлы жабық бұрышты глаукома

Сульфонамидтер немесе сульфонамид туындылары көру өрісінің ақауы, қысқа мерзімді миопия және жедел жабық бұрышты глаукома бар хориоидалды жалқықтың дамуына әкелетін идиосинкртикалық реакцияларды тудыруы мүмкін. Симптомдарға әдетте дәрі қабылдағаннан кейін бірнеше сағат немесе апта ішінде пайда болатын көру жітілігінің төмендеуі немесе көздің ауыруы жатады. Ем болмаған кезде жедел жабық бұрышты глаукома көру қабілетінің тұрақты қайтымсыз жоғалуына әкелуі мүмкін. Емдеу, ең алдымен, препаратты қолдануды мүмкіндігінше тезірек тоқтатудан тұрады. Егер көзішілік қысым бақылаусыз қалса, шұғыл дәрі-дәрмектік емдеу немесе хирургиялық араласу қажет болуы мүмкін. Жедел жабық бұрышты глаукоманың даму қаупі факторлары сульфонамидтерге немесе пенициллинге анамнездегі аллергиялық реакциялар болуы мүмкін.

Қан плазмасындағы кальций иондарының мөлшері

Тиазидті және тиазид тәрізді диуретиктер бүйрек арқылы кальций иондарының шығарылуын азайтып, қан плазмасындағы кальций иондарының шамалы және уақытша жоғарылауына әкелуі мүмкін. Айқын гиперкальциемия бұрын диагностикаланбаған гиперпаратиреоздың салдары болуы мүмкін. Мұндай жағдайларда диуретиктерді

қабылдауды тоқтатып, қалқанша маңы бездерінің функциясын зерттеу керек (4.8 бөлімді қараңыз).

Қан плазмасындағы магний

Тиазидтер мен тиазид тәрізді диуретиктер, соның ішінде индапамид, гипوماгнемияға әкелуі мүмкін магнийдің несеппен шығарылуын жоғарылататыны көрсетілген (4.5 және 4.8 бөлімдерді қараңыз).

Несеп қышқылы

Қан плазмасында несеп қышқылының концентрациясы жоғарылаған пациенттерде емдеу аясында подагра ұстамаларының жиілігі артуы мүмкін.

Периндоприл

Калий сақтайтын диуретиктер, калий препараттары, құрамында калий бар ас тұзын алмастырғыштар және тағамдық қоспалар

Периндоприлді және калий сақтайтын диуретиктерді, сондай-ақ калий препараттарын, құрамында калий бар ас тұзын алмастырғыштар мен тағамдық қоспаларды бір мезгілде тағайындау ұсынылмайды (4.5 бөлімді қараңыз).

Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің (РААЖ) қос блокадасы

АӨФ тежегіштерін АРА II немесе алискиренмен бір мезгілде қолданғанда артериялық гипотензия, гиперкалиемия және бүйрек функциясының бұзылуы (жедел бүйрек жеткіліксіздігін қоса) қаупінің артуы туралы деректер бар. Сондықтан АӨФ тежегіштерін АРА II немесе алискиренмен біріктіру нәтижесінде РААЖ қос блокадасы ұсынылмайды (4.5 және 5.1 бөлімдерді қараңыз). Егер қос блокада қажет болған кезде онда ол бүйрек функциясын, қан плазмасындағы электролит деңгейін және АҚ үнемі бақылап отыратын маманның қатаң бақылауымен жүргізілуі керек.

АӨФ тежегіштерін ангиотензин II рецепторларының антагонистерімен бір мезгілде қолдану диабеттік нефропатиясы бар пациенттерде қарсы көрсетімді болады және басқа пациенттерде де ұсынылмайды.

Нейтропения / агранулоцитоз/тромбоцитопения / анемия

АӨФ тежегіштерін қабылдау аясында нейтропения/агранулоцитоз, тромбоцитопения және анемияның дамуы туралы хабарламалар бар. Бүйрек функциясы қалыпты пациенттерде және басқа ауырлататын факторлар болмаған кезде нейтропения сирек дамиды. Периндоприлді дәнекер тінінің жүйелік аурулары бар пациенттерде, иммуносупрессанттарды, аллопуринолды немесе прокаинамидті қабылдау аясында немесе оларды біріктіру кезінде, әсіресе бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде аса сақтықпен қолдану керек.

Бұл пациенттердің кейбірінде кейбір жағдайларда қарқынды антибиотикалық терапияға төзімді болған ауыр инфекциялар пайда болды. Бұндай пациенттерге периндоприлді тағайындау кезінде қандағы лейкоциттерді мезгіл-мезгілімен бақылау ұсынылады және пациенттер дәрігерге инфекциялық аурулардың кез келген белгілері туралы хабарлауға тиіс (мысалы, тамақ ауруы, қызба) (4.8 бөлімді қараңыз).

Реноваскулярлық гипертензия

Бүйрек артерияларының екі жақты стенозы немесе жалғыз жұмыс істейтін бүйрек артериясының стенозы бар пациенттерде АӨФ тежегіштерімен емдеу аясында артериялық гипотензия мен бүйрек жеткіліксіздігінің даму қаупі артады (4.3 бөлімді қараңыз). Диуретиктерді қолдану қосымша қауіп факторы болуы мүмкін. Бүйрек функциясының нашарлауы қан сарысуындағы креатинин концентрациясының шамалы өзгеруі кезінде тіпті бүйрек артериясының бір жақты стенозы бар пациенттерде де байқалуы мүмкін.

Жоғары сезімталдық / ангионевроздық ісіну

АӨФ тежегіштерін, соның ішінде периндоприлді қабылдаған кезде сирек жағдайларда беттің, аяқ-қолдың, еріннің, тілдің, дауыс саңылауының және/немесе көмейдің ангионевроздық ісінуінің дамуы байқалуы мүмкін. Бұл емдеудің кез келген кезеңінде болуы мүмкін. Симптомдар пайда болған кезде препаратты қабылдауды дереу тоқтатылуы тиіс және пациент ісіну белгілері толығымен жойылғанға дейін тексеруде болуы керек. Егер ісіну тек бет пен ерінге әсер етсе, онда оның көріністері әдетте өздігінен өтеді, дегенмен симптомдарды емдеу үшін антигистаминді дәрілер қолданылуы мүмкін.

Көмейдің ісінуімен қатар жүретін ангионевроздық ісіну өлімге әкелуі мүмкін. Тілдің, дауыс саңылауының немесе көмейдің ісінуі тыныс алу жолдарының бітелуіне әкелуі мүмкін, бұл жағдайда дереу қарқынды терапия жүргізілуі керек. Бұндай симптомдар пайда болғанда, эпинефрин (адреналин) 1:1000 (0,3–0,5 мл) ерітіндісін дереу енгізу керек және/немесе тыныс алу жолдарының өткізгіштігін қамтамасыз ету керек. Пациент симптомдар толық және тұрақты түрде жойылғанға дейін медициналық бақылауда болуы керек.

Негроидты нәсілді пациенттерде басқа нәсілдермен салыстырғанда АӨФ тежегіштерін қабылдау аясында ангионевроздық ісінудің даму жиілігі жоғары болды.

Анамнезінде АӨФ тежегіштерін қабылдауға байланысты емес Квинке ісінуі бар пациенттерде препаратты қабылдау кезінде оның даму қаупі жоғары болуы мүмкін (4.3 бөлімді қараңыз).

АӨФ тежегіштерімен емдеу аясында ішектің ангионевроздық ісінуінің сирек жағдайлары туралы хабарламалар бар. Бұл ретте пациенттерде іштің ауыруы жеке симптом ретінде немесе жүрек айнумен және құсумен қатар жүретін кейбір жағдайларда беттің ангионевроздық ісінуінсіз және C1-эстеразаның қалыпты деңгейінде байқалды. Диагноз іш аймағының компьютерлік томографиясы, ультрадыбыстық зерттеу арқылы немесе хирургиялық араласу кезінде анықталды. Симптомдар АӨФ тежегіштерін тоқтатқаннан кейін басылды. Сондықтан, АӨФ тежегіштерін қабылдайтын іштің ауыруы бар пациенттерде дифференциалды диагностиканы жүргізу кезінде ішектің ангионевроздық ісінуінің даму мүмкіндігін ескеру қажет.

Ангионевроздық ісінудің даму қаупінің жоғарылауына байланысты (4.3 бөлімді қараңыз) периндоприлді валсартан + сакубитрил біріктірілімімен бірге қолдануға болмайды. Валсартан + сакубитрил біріктірілімін қолдану периндоприлдің соңғы дозасын қабылдағаннан кейін 36 сағаттан ерте болмауы мүмкін. Егер валсартан + сакубитрил біріктірілімімен емдеу тоқтатылса, периндоприлді қолдануды валсартан + сакубитрил біріктірілімінің соңғы дозасын қабылдағаннан кейін 36 сағаттан ерте бастауға болмайды (4.3 және 4.5 бөлімдерді қараңыз).

АӨФ тежегіштерін неприлизин тежегіштерімен (мысалы, рацекадотрил), mTOR тежегіштерімен (мысалы, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) және глиптиндермен (мысалы, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) бірлесіп қолдану ангионевроздық ісінудің даму қаупінің жоғарылауына әкелуі мүмкін (мысалы, тыныс алу жолдарының немесе тілдің ісінуі, бұзылған тыныс алу немесе онсыз) (4.5 бөлімді қараңыз). Рацекадотрил, mTOR тежегіштері (мысалы, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) мен глиптиндерді (мысалы, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) АӨФ тежегіштерін қабылдап жүрген пациенттерге тағайындағанда сақ болу керек.

Десенсибилизация кезіндегі анафилаксиялық реакциялар

Жарғаққанатты жәндіктердің (аралар түрі) уымен десенсибилизациялау терапиясы кезінде АӨФ тежегіштерін қабылдайтын пациенттерде ұзақ мерзімді, өмірге қауіп төндіретін анафилаксиялық реакциялардың дамуы туралы жеке хабарламалар бар. АӨФ тежегіштерін күрделі аллергологиялық анамнезі бар немесе десенсибилизация емшарасынан өтетін аллергиялық реакцияларға бейімділігі бар пациенттерде сақтықпен

қолдану керек, сондай-ақ жарғаққанатты жәндіктердің уымен иммунотерапия алатын пациенттерге АӨФ тежегіштерін тағайындаудан аулақ болу керек. Алайда, анафилаксиялық реакцияны десенсибилизация емшарасы басталғанға дейін кемінде 24 сағат бұрын АӨФ тежегіштерін уақытша тоқтату арқылы болдырмауға болады.

ТТЛП аферезін жүргізу кезіндегі анафилаксиялық реакциялар

Сирек жағдайларда АӨФ тежегіштерін қабылдайтын пациенттерде декстран сульфатын пайдаланып ТТЛП аферезін жүргізу кезінде өмірге қауіп төндіретін анафилаксиялық реакциялар дамуы мүмкін. Анафилаксиялық реакцияны алдын алу үшін аферездің әр емшарасы алдында АӨФ тежегіштерімен емдеуді уақытша тоқтату керек.

Гемодиализ

АӨФ тежегіштерін қабылдайтын пациенттерде жоғары ағымды жарғақшаларды (мысалы, AN69®) пайдаланумен гемодиализді жүргізу кезінде анафилаксиялық реакциялар байқалды. Сондықтан жарғақшаның басқа түрін қолданған жөн немесе басқа фармакотерапиялық топтың гипертензияға қарсы препаратын қолданған жөн.

Бастапқы гиперальдостеронизм

Бастапқы гиперальдостеронизмі бар пациенттер, әдетте, әсері ренин-ангиотензин жүйесінің тежелуіне негізделген гипертензияға қарсы препараттарға сезімтал емес. Осылайша, аталмыш препаратты осы пациенттерде қолдану ұсынылмайды.

Жүктілік

Жүктілік кезінде АӨФ тежегіштерін қабылдау қарсы көрсетімді. Жүктілікті жоспарлап отырған пациент әйелдер жүктілік кезінде қабылдаған кезде белгіленген қауіпсіздік бейіні бар гипертензияға қарсы емдеудің басқа түрлеріне ауысуы керек. Жүктілік расталған кезде АӨФ тежегіштерін қабылдауды дереу тоқтатып, қажет болған жағдайда талапқа сай гипертензияға қарсы емдеуді бастау керек (4.3 және 4.6 бөлімдерді қараңыз).

Жөтел

АӨФ тежегіштерімен емдеу аясында құрғақ жөтел пайда болуы мүмкін. Жөтел осы топтың препараттарын қабылдау аясында ұзақ уақыт сақталады және олар тоқтатқаннан кейін жоғалады. Пациентте құрғақ жөтел пайда болған кезде осы симптомның ықтимал ятрогендік сипатын есте ұстаған жөн. Егер дәрігер пациентке АӨФ тежегіштерімен ем қажет деп санаса, препаратты қабылдауды жалғастыруды қарастыруға болады.

Митралды стеноз/аорта стенозы/гипертрофиялық обструктивті кардиомиопатия

АӨФ тежегіштері сол жақ қарыншаның шығару жолдарының обструкциясы бар пациенттерге сақтықпен тағайындалуы керек.

Этникалық айырмашылықтар

Периндоприл, басқа АӨФ тежегіштері сияқты, басқа нәсілдермен салыстырғанда негроидты нәсілді пациенттерде айқындығы төмен гипотензивті әсер етеді. Бұл айырмашылық артериялық гипертензиясы бар негроидты нәсілді пациенттерде рениннің төмен белсенділігі жиі байқалуымен шартталуы мүмкін.

Хирургиялық араласу / жалпы анестезия

Жалпы анестезияны қолданумен хирургиялық араласуға ұшыраған пациенттерде АӨФ тежегіштерін қолдану, әсіресе гипертензияға қарсы әсері бар жалпы анестезияға арналған дәрілерді пайдаланған кезде, АҚ айқын төмендеуіне әкелуі мүмкін.

Мүмкіндігінше операциядан бір күн бұрын ұзақ әсер ететін АӨФ тежегіштерін, соның ішінде периндоприлді қабылдауды тоқтату ұсынылады.

Реноваскулярлық гипертензиясы бар пациенттер

Реноваскулярлық гипертензияны емдеу әдісі-реваскуляризация болып табылады. Дегенмен, АӨФ тежегіштерін қолдану хирургиялық араласуды күткен пациенттерде де, хирургиялық араласу мүмкін болмаған жағдайда да пайдалы болуы мүмкін.

Бүйрек артериясының стенозы бар немесе оның болуы болжамды пациенттерде емдеуді тоқтатқан кезде жоғалып кететін функционалдық бүйрек жеткіліксіздігі дамуы мүмкін болғандықтан, Триплиksam® препаратын қолданған кезде емдеуді бүйрек функциясын және қандағы калий деңгейін тұрақты бақылаумен төмен дозалы стационар жағдайында бастау керек.

Атеросклероз

Артериялық гипотензия қаупі барлық пациенттерде бар, алайда, жүректің ишемиялық ауруы және цереброваскулярлық жеткіліксіздігі бар пациенттерде ерекше сақ болу керек. Мұндай пациенттерде емдеуді препараттың төмен дозаларынан бастау керек.

Периндоприл / индапамид

Литий препараттары

Периндоприлді және индапамидті литий препараттарымен бір мезгілде қолдану ұсынылмайды (4.5 бөлімді қараңыз).

Артериялық гипотензия және су-электролит теңгерімінің бұзылуы

Бастапқы гипонатриемияның болуы (әсіресе бүйрек артериясының стенозы бар пациенттерде) артериялық гипотензияның кенеттен даму қаупіне байланысты. Сондықтан мысалы, диареядан немесе құсудан кейін, сусызданудың клиникалық белгілерін және қан плазмасындағы электролиттердің төмендеуін жүйелі түрде бағалау керек. Мұндай пациенттерге қан плазмасының электролиттері мөлшерін үнемі бақылау қажет.

Айқын артериялық гипотензия кезінде вена ішіне 0,9% натрий хлориді ерітіндісін енгізу қажет болуы мүмкін.

Өтпелі артериялық гипотензия емдеуді жалғастыруға қарсы көрсетім болмайды. АҚК және АҚ қалпына келтірілгеннен кейін емдеуді төмен дозалы біріктірілімді қолдана отырып қалпына келтіруге немесе монотерапия режимінде препараттың компоненттерін қолдануға болады.

Бастапқы кезеңде гипонатриемия клиникалық симптомдармен қатар жүрмеуі мүмкін, сондықтан үнемі зертханалық бақылау қажет. Натрий ионының құрамын жиі бақылау егде жастағы және бауыр циррозы бар пациенттерге көрсетіледі (4.8 және 4.9 бөлімдерді қараңыз).

Кез келген несеп айдайтын препараттармен емдеу кейде өте ауыр зардаптарға әкелуі мүмкін гипонатриемияны тудыруы ықтимал.

Гиповолемиясы бар гипонатриемия сусыздану мен ортостатикалық гипотензияның себебі болуы мүмкін. Хлор иондарының бір мезгілде жоғалуы салдарды компенсаторлық метаболизмдік алкалозға әкелуі мүмкін: бұл әсердің жиілігі мен дәрежесі болмашы.

Қант диабеті бар пациенттер

1 типті қант диабеті бар пациенттерде (калий ионының өздігінен жоғарылау қаупі) емдеу төмен дозалардан және мұқият медициналық бақылаумен басталуы керек.

Препаратты гипогликемиялық дәрілерді немесе инсулинді қабылдайтын қант диабеті бар пациенттерге тағайындаған кезде емдеудің бірінші айында қан плазмасындағы глюкоза концентрациясын үнемі бақылау қажет. Қант диабеті бар пациенттерде, әсіресе гипокалиемия болған кезде қандағы глюкоза деңгейін бақылау қажет.

Амлодипин / периндоприл

Бауыр жеткіліксіздігі

Сирек жағдайларда, АӨФ тежегіштерін қабылдау аясында бауырдың фульминантты некрозына дейін үдейтін, кейде өліммен аяқталатын холестаздық сарғаю пайда болады. Бұл синдромның даму механизмі түсініксіз. АӨФ тежегіштерін қабылдайтын пациенттерде сарғаю пайда болғанда немесе «бауыр» ферменттерінің белсенділігі едәуір жоғарылағанда АӨФ тежегіштерін қабылдауды тоқтатып, дәрігерге жүгіну керек (4.8 бөлімді қараңыз).

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде $T_{1/2}$ және AUC амлодипині жоғарылайды. Амлодипинді қабылдауды ең төменгі дозалардан бастау керек және емдеудің басында да, дозаны жоғарылатуда да сақтандыру шараларын сақтау керек. Бауырдың ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде клиникалық жағдайды мұқият бақылауды қамтамасыз ете отырып, дозаны біртіндеп арттыру керек.

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде Триплиksam препаратына зерттеу жүргізілген жоқ. Препараттың құрамына кіретін әрбір компоненттің әсерін ескере отырып, Триплиksam препараты бауыр жеткіліксіздігінің ауыр дәрежесі бар пациенттерге қарсы көрсетімді, сондай-ақ бауыр жеткіліксіздігінің орташа және жеңіл дәрежесі бар пациенттерге тағайындағанда ерекше сақтықты талап етеді.

Амлодипин / индапамид / периндоприл

Бүйрек функциясының бұзылуы

Препарат бүйрек функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттерге қарсы көрсетімді (КК 30 мл/мин аз) (4.3 бөлімді қараңыз).

Бүйрек функциясының орташа бұзылуы бар пациенттерде (кк 30-60 мл/мин) құрамында 2,5 мг индапамид және 10 мг периндоприл бар дозаларда Триплиksam препаратты қолдануға қарсы көрсетімді (яғни Триплиksam препаратының дозасы 5 мг + 2,5 мг + 10 мг және 10 мг + 2,5 мг + 10 мг).

Бүйрек функциясының бұрынғы айқын бұзылуынсыз артериялық гипертензиясы бар кейбір пациенттерде емдеу аясында функционалды бүйрек жеткіліксіздігінің зертханалық белгілері пайда болуы мүмкін. Бұл жағдайда препаратпен емдеуді препараттың төмен дозаларын пайдалана отырып, біріктірілген емдеуді одан әрі жалғастыру мүмкіндігімен тоқтату керек немесе препараттың компоненттерін монотерапия режимінде пайдалану керек.

Мұндай пациенттерге емдеу басталғаннан 2 аптадан кейін және одан кейін әрі 2 ай сайын қан сарысуындағы калий мен креатинин иондарының мөлшерін үнемі бақылау қажет. Бүйрек жеткіліксіздігі ауыр созылмалы жүрек жеткіліксіздігі немесе бүйрек функциясының бастапқы бұзылуы бар пациенттерде, соның ішінде бүйрек артериясының стенозында жиі кездеседі.

Триплиksam препараты бүйрек артерияларының екі жақты стенозы немесе жалғыз жұмыс істейтін бүйрек артериясының стенозы бар пациенттерге ұсынылмайды.

Артериялық гипотензия және/немесе бүйрек жеткіліксіздігі (созылмалы жүрек жеткіліксіздігі, сусыздану және қан плазмасындағы электролиттердің азаюы және т. б. болған кезде) қаупі бар: кейбір патологиялық жағдайларда, әсіресе ауыр гиповолемия және қан плазмасындағы электролиттер мөлшерінің төмендеуі кезінде (тұзсыз диета немесе диуретиктерді ұзақ уақыт қолдану аясында), басынан АҚ төмен, бүйрек артериясының стенозы (соның ішінде екі жақты), созылмалы жүрек жеткіліксіздігі немесе ісінуі мен асциті бар бауыр циррозы бар пациенттерде РААЖ айтарлықтай белсендірілуі байқалуы мүмкін.

АӨФ тежегіштерімен РААЖ блокадасы АҚ күрт төмендеуімен және/немесе функционалды бүйрек жеткіліксіздігінің дамуын көрсететін қан плазмасындағы креатинин концентрациясының жоғарылауымен қатар жүруі мүмкін. Бұл құбылыстар көбінесе препараттың бірінші дозасын қабылдағанда немесе емдеудің алғашқы екі аптасында байқалады. Кейде бұл жағдайлар жедел дамиды және олардың басталу уақыты өзгеруі мүмкін. Мұндай жағдайларда емдеуді төменгі дозалардан бастап, оларды біртіндеп көбейту ұсынылады. АЖЖ және цереброваскулярлық аурулары бар

пациенттерде АҚ күрт төмендеуі миокард инфарктісіне немесе ми қан айналымының бұзылуына әкелуі мүмкін.

Тиазидті және тиазид тәрізді диуретиктер бүйрек функциясы қалыпты немесе шамалы бұзылған пациенттерде ғана тиімді (ересек пациенттерде қан плазмасындағы креатинин концентрациясы 25 мг/л немесе 220 мкмоль/л төмен). Егде жастағы пациенттерде креатинин деңгейін жасына, дене салмағына және жынысына қарай бағалау керек.

Диуретиктермен емдеудің басында гиповолемия мен гипонатриемияға байланысты пациенттерде шумақтық сүзгілеу жылдамдығының уақытша төмендеуі және қан плазмасындағы мочевина мен креатинин концентрациясының жоғарылауы байқалуы мүмкін. Бұл өтпелі функционалды бүйрек жеткіліксіздігі бүйрек функциясы өзгермеген пациенттер үшін қауіпті емес, алайда бастапқы бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде оның айқындылығы күшеюі мүмкін.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер амлодипинді стандартты дозада қабылдай алады. Амлодипиннің плазмалық концентрациясының өзгеруі бүйрек функциясының бұзылу дәрежесімен өзара байланысты емес.

Бүйрек дисфункциясы кезінде Трипликсам препаратын қолдану бойынша арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ. Бүйрек функциясы бұзылған кезде Трипликсам препаратын қолданғанда препараттың жекелеген компоненттерін қабылдау кезінде байқалған әсерлерді ескеру қажет.

Қан плазмасындағы калий иондарының мөлшері

Индапамидпен, периндоприлмен және амлодипинмен бірлескен терапия әсіресе қант диабеті немесе бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде гипокалиемияның дамуын алдын алмайды. Диуретикпен бірге басқа гипертензияға қарсы дәрілерді қолдану сияқты, қан плазмасындағы калий иондарының мөлшерін үнемі бақылау қажет.

Гиперкалиемия кейбір пациенттерде АӨФ тежегіштерімен, соның ішінде периндоприлмен емдеу кезінде дамуы мүмкін. АӨФ тежегіштері альдостеронның босауын тежейтін болғандықтан, гиперкалиемияны тудыруы мүмкін. Бұл әсер әдетте бүйрек функциясы қалыпты пациенттерде клиникалық маңызды емес. Гиперкалиемияның қауіп факторлары бүйрек жеткіліксіздігі, бүйрек функциясының нашарлауы, егде жас (>70 жас), қант диабеті, кейбір қатар жүретін жағдайлар (сусыздану, жүрек қызметінің жедел декомпенсациясы, метаболиздік ацидоз), калий сақтайтын диуретиктерді (спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид сияқты), калий препараттарын немесе құрамында калий бар тағамдық тұзды алмастырғыштарды бір мезгілде қабылдау, сондай-ақ қан плазмасындағы калий иондарының жоғарылауына ықпал ететін басқа дәрілерді (мысалы, гепарин, ко-тримоксазол, яғни, триметоприм + сульфаметоксазол біріктірілімі) және әсіресе альдостерон немесе АРА II антагонистерін қолдану болып табылады. Тағамдық қоспаларды/калий препараттарын, калий сақтайтын диуретиктерді, құрамында калий бар тағамдық тұзды алмастырғыштарды қолдану, әсіресе бүйрек функциясы төмендеген пациенттерде қандағы калийдің айтарлықтай жоғарылауына әкелуі мүмкін. Гиперкалиемия ауыр, кейде өлімге әкелетін жүрек ырғағының бұзылуына әкелуі мүмкін. АӨФ тежегіштерін қабылдайтын пациенттерде калий сақтайтын диуретиктер мен АРА II сақтықпен қолданылуы керек, сондай-ақ, қан сарысуындағы калий деңгейі мен бүйрек функциясын бақылау керек. Жоғарыда аталған дәрілерді біріктіріп қабылдау қажет болған кезде емдеу қан сарысуындағы калий иондарының мөлшерін үнемі бақылау аясында сақтықпен жүргізілуі тиіс (4.5 бөлімді қараңыз).

Тиазидті және тиазид тәрізді диуретиктермен емдеу гипокалиемияның даму қаупімен байланысты. Гипокалиемия бұлшықет бұзылыстарын тудыруы мүмкін. Негізінен ауыр гипокалиемия жағдайында рабдомиолиз жағдайлары туралы хабарланды. Жоғары қауіпті топтардағы пациенттердің келесі санаттарында: (3,4 ммоль/л-ден аз) егде жастағы және/немесе жүдеген пациенттер (олар біріктірілген дәрі-дәрмектік емдеуді алмаса да), ісінумен және асцитпен бауыр циррозы бар пациенттерде, жүректің ишемиялық ауруы,

созылмалы жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде гипокалиемиядан аулақ болу керек. Бұл пациенттердегі гипокалиемия жүрек гликозидтерінің уытты әсерін күшейтеді және аритмияның даму қаупін арттырады.

Қауіп тобына QT аралығы ұзартылған пациенттер де кіреді, бұл ретте оның туа біткен себептерден немесе дәрілер әсерінен туындағаны маңызды болмайды.

Гипокалиемия, брадикардия сияқты, жүрек ырғағының ауыр бұзылыстарына, атап айтқанда, өлімге әкелуі мүмкін «пируэт» типті полиморфты қарыншалық тахикардияға ықпал етеді. Жоғарыда сипатталған барлық жағдайларда қан плазмасындағы калий иондарының мөлшерін үнемі бақылау қажет. Калий ионының құрамын алғашқы өлшеу емдеу басталғаннан кейінгі бірінші аптада жүргізілуі керек.

Гипокалиемия анықталған кезде тиісті ем тағайындалуы керек.

Қан сарысуындағы магнийдің төмен концентрациясымен бірге анықталған гипокалиемия қан сарысуындағы магнийдің мөлшері түзетілмесе, емдеуге резистентті болуы мүмкін.

Егде жастағы пациенттер

Препаратты қабылдауды бастамас бұрын бүйректің функционалдық белсенділігін және қан плазмасындағы калий иондарының мөлшерін бағалау қажет. Емдеудің басында препараттың дозасы әсіресе айналымдағы қан көлемінің (АҚК) төмендеуі және электролиттердің жоғалуы жағдайында АҚ төмендеу дәрежесін ескере отырып, таңдалады. Мұндай шаралар АҚ күрт төмендеуіне жол бермейді.

Егде жастағы пациенттерде дозаны жоғарылату сақтықпен жүргізілуі керек (4.2 және 5.2 бөлімдерді қараңыз).

Қосымша заттар

Бұл препараттың құрамында бір таблеткаға 1 ммольден (23 мг) аз натрий бар, яғни натрий жоқ дерлік.

Спортшылар

Препаратты тағайындау кезінде спортшыларға препараттың құрамында допинг-тесттерде оң реакцияны беруі мүмкін әсер етуші зат (индапамид) бар екенін ескеру керек.

4.5. Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесу және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Клиникалық зерттеулердің деректері АӨФ, АРА II немесе алискирен тежегіштерін бір мезгілде қабылдау нәтижесінде ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің (РААЖ) қос блокадасы РААЖ – не әсер ететін бір ғана препарат қолданылатын жағдайлармен салыстырғанда артериялық гипотензия, гиперкалиемия және бүйрек функциясының бұзылуы (соның ішінде жедел бүйрек жеткіліксіздігі) сияқты жағымсыз реакциялардың жоғарылауына әкелетінін көрсетеді. (4.3, 4.4 және 5.1 бөлімдерді қараңыз).

Ангионевроздық ісінудің даму қаупін арттыратын дәрілік препараттар

Ангионевроздық ісіну қаупін арттыруы мүмкін болғандықтан, АӨФ тежегіштерін валсартан + сакубитрил біріктірілімімен бірге қолдануға болмайды (4.3 және 4.4 бөлімдерді қараңыз). Валсартан + сакубитрил біріктірілімін қолдану периндоприлдің соңғы дозасын қолданғаннан кейін 36 сағаттан бұрын пайдалануға болмайды. Периндоприлді қолдану валсартан + сакубитрил біріктірілімінің соңғы дозасын қолданғаннан кейін 36 сағаттан бұрын пайдалану мүмкін емес (4.3 және 4.4 бөлімдерді қараңыз).

АӨФ тежегіштерін рацекадотрилмен, mTOR тежегіштерімен (мысалы, сиролимус, эверолимус, темсиролимус) және глиптиндермен (мысалы, линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) бірге қолдану ангионевроздық ісіну қаупінің

жоғарылауына әкелуі мүмкін (4.4 бөлімді қараңыз).

Гиперкалиемияны тудыратын препараттар

Қан сарысуындағы калий деңгейі әдетте қалыпты шектерде қала беретініне қарамастан, Трипликсам препаратын қабылдап жүрген кейбір пациенттерде гиперкалиемия пайда болуы мүмкін. Триметоприм калий сақтайтын диуретик амилорид ретінде әсер ететін болғандықтан кейбір препараттар гиперкалиемияның даму қаупін арттыруы мүмкін: алискирен, калий тұздары, калий сақтайтын диуретиктер (мысалы, спиронолактон, триамтерен немесе амилорид), АӨФ тежегіштері, АРА II, қабынуға қарсы стероид емес препараттар (КҚСП), гепариндер, циклоспорин немесе такролимус, триметоприм және ко-тримоксазол сияқты иммуносупрессанттар (сульфаметоксазол + триметоприм). Трипликсам препаратын осы дәрілермен бір мезгілде қолдану гиперкалиемияның даму қаупін арттырады. Сондықтан Трипликсам препаратын жоғарыда аталған препараттармен бірге қолдану ұсынылмайды. Егер бірге қолдану қажет болған кезде оларды сақтықпен және қан сарысуындағы калий деңгейін жиі бақылаумен қолдану керек.

Дәрілік препараттардың қолдануға болмайтын біріктірулер (4.3 бөлімді қараңыз)

Алискирен және құрамында алискирен бар дәрілік препараттар

АӨФ тежегіштерін құрамында алискирен бар препараттармен бірге қолдану гиперкалиемия, бүйрек функциясының нашарлауы, жүрек-қан тамырлары оқиғалары мен жүрек-қан тамырлары өлімі қаупін арттыруы мүмкін болуына байланысты қант диабеті және/немесе бүйрек функциясының орташа немесе ауыр бұзылулары бар пациенттерде (шумақтық сүзілу жылдамдығы (ШСЖ) < 60 мл/мин/1,73 м² дене бетінің ауданы) қарсы көрсетімді.

Ангиотензин II рецепторларының антагонистері

Диабеттік нефропатиясы бар пациенттерде АӨФ тежегіштерін АРА II-мен бірге қолдануға болмайды (4.3 бөлімді қараңыз).

Экстракорпоралды емдеу әдістері

Қанның диализ немесе кейбір жоғары ағынды жарғақшалармен гемофилтрация (мысалы, полиакрилонитрилді жарғақшалар) және декстран сульфатын қолданатын төмен тығыздықтағы липопротеин аферезі сияқты теріс зарядталған беттермен жанасуына әкелетін экстракорпоралды емдеу әдістері, ауыр анафилаксиялық реакциялардың даму қаупін жоғарылатуына байланысты қарсы көрсетімді (4.3 бөлімді қараңыз). Егер осындай ем қажет болған кезде диализ жарғақшасының басқа түрін қолдануды немесе гипертензияға қарсы препараттардың басқа класын қолдануды қарастырған жөн.

Дәрілік препараттардың ұсынылмайтын біріктірулері

Әсер етуші зат	Өзара әрекеттесу анықталған дәрілік препарат	Өзара әрекеттесу механизмінің сипаттамасы
<i>Амлодипин</i>	Дантролен (вена ішіне енгізу)	Зертханалық жануарларда верапамилді қолдану және гиперкалиемиямен қатар жүретін дантроленді вена ішіне енгізу аясында өліммен аяқталатын қарыншалық фибрилляция және коллапс жағдайлары байқалды. Гиперкалиемияның даму қаупіне байланысты қатерлі гипертермияға ұшыраған пациенттерде,

Әсер етуші зат	Өзара әрекеттесу анықталған дәрілік препарат	Өзара әрекеттесу механизмінің сипаттамасы
		сондай-ақ қатерлі гипертермияны емдеуде «баяу» кальций өзектерінің блокаторларын, оның ішінде амлодипинді бір мезгілде қабылдауды болдырмау керек.
	Грейпфрут немесе грейпфрут шырыны	Амлодипинді бір мезгілде қабылдау және грейпфрут немесе грейпфрут шырынын тұтыну кейбір пациенттерде амлодипиннің биожетімділігінің жоғарылауына, бұл өз кезегінде АҚ төмендеуінің әсерінің күшеюіне алып келуі мүмкін болуына байланысты ұсынылмайды.
Периндоприл	Алискирен	Қант диабеті немесе бүйрек функциясының бұзылуы жоқ пациенттерде (шумақтық сүзгілеу жылдамдығы (ШСЖ) < 60 мл/мин/1,73 м ² дене бетінің ауданы) гиперкалиемиа, бүйрек функциясының нашарлауы және жүрек-қан тамырлары аурулары мен өлудің жоғарылау қаупі артуы мүмкін (4.4 бөлімді қараңыз).
	АӨФ тежегіштерімен және ангиотензин рецепторларының блокаторларымен бірлескен терапия	Әдебиеттерде атеросклероздық ауруы, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі немесе нысаналы-ағзалардың зақымдануымен қант диабеті бар пациенттерде АӨФ тежегіштерімен және АРА II-мен бір мезгілде емдеу гипотензия дамуының, естен танудың, гиперкалиемиа және бүйрек функциясы нашарлауының (соның ішінде жедел бүйрек жеткіліксіздігінің) РААЖ-не әсер ететін тек бір препаратты қолданумен салыстырғанда жоғары жиілігімен байланысты екендігі хабарланды. Қос блокада (мысалы, АӨФ тежегіштерін АӨФ II-мен біріктіргенде) бүйрек функциясын, калий мен АҚ мұқият бақылай отырып, жеке жағдайлармен шектелуі тиіс (4.4 бөлімді қараңыз).

Әсер етуші зат	Өзара әрекеттесу анықталған дәрілік препарат	Өзара әрекеттесу механизмінің сипаттамасы
	Эстрамустин	Бірге қолдану ангионевроздық ісіну сияқты жағымсыз әсерлердің жоғарылау қаупіне әкелуі мүмкін.
	Калий сақтайтын диуретиктер (триамтерен, амилорид сияқты), калий тұздары	Гиперкалиемия (өлімге әкелуі мүмкін), әсіресе бүйрек функциясы бұзылған кезде (гиперкалиемияға байланысты қосымша әсерлер). Периндоприлді жоғарыда аталған дәрілік препараттармен біріктіру ұсынылмайды (4.4 бөлімді қараңыз). Дегенмен, бір мезгілде қолдану көрсетілген болса, оларды сақтандыру шараларын сақтай отырып және қан сарысуындағы калийді үнемі бақылай отырып, қолдану керек. Созылмалы жүрек жеткіліксіздігінде спиронолактонды қолдану ерекшеліктері «Ерекше назар аударуды қажет ететін дәрілік заттардың біріктірулері» бөлімінде сипатталған.
Периндоприл/ Индапамид	Литий препараттары	Литий препараттары мен АӨФ тежегіштерін бірге қолданған кезде қан плазмасындағы литий мөлшерінің қайтымды жоғарылауы және онымен байланысты уытты әсерлер пайда болуы мүмкін. Периндоприлді және индапамидті литий препараттары біріктірілімінде бірге қолдану ұсынылмайды. Мұндай емдеу қажет болған жағдайда қан плазмасындағы литий мөлшерін үнемі бақылау қажет (4.4 бөлімді қараңыз).

Ерекше назар аударуды қажет ететін дәрілік заттардың біріктірулері

Әсер етуші зат	Өзара әрекеттесу анықталған дәрілік препарат	Өзара әрекеттесу механизмінің сипаттамасы
Амлодипин	CYP3A4 цитохромы	Белгілі CYP3A4 индукторларын бірге

Әсер етуші зат	Өзара әрекеттесу анықталған дәрілік препарат	Өзара әрекеттесу механизмінің сипаттамасы
	изоферментінің индукторлары	қолданған кезде плазмадағы амлодипин концентрациясы өзгеруі мүмкін. Сондықтан күшті СYP3A4 индукторларымен (мысалы, рифампицин, шілтер жапырақты шайқурай сияқты) бірге қолдану кезінде де, одан кейін де артериялық қысымды бақылау және дозаны түзету қажет.
	СYP3A4 цитохромы изоферментінің тежегіштері	Амлодипин мен күшті немесе орташа СYP3A4 тежегіштерін (протеаза тежегіштері, азол тобының зеңге қарсы препараттары, макролидтер, мысалы, эритромицин немесе кларитромицин, верапамил немесе дилтиазем, тақролимус) бірге қолдану амлодипин концентрациясының айтарлықтай өсуіне әкелуі мүмкін. Бұл фармакокинетикалық ауытқулардың клиникалық көріністері егде жастағы пациенттерде айқынырақ болуы мүмкін. Осыған байланысты клиникалық жағдайды бақылау және дозаны түзету қажет болуы мүмкін. Кларитромицинмен және амлодипинмен бір мезгілде ем қабылдайтын пациенттерде гипотензияның даму қаупі жоғары. Амлодипин және кларитромицинді бір мезгілде қолданғанда пациенттер жағдайын мұқият бақылау ұсынылады.
Индапамид	«Пируэт» типті полиморфты қарыншалық тахикардияны тудыруы мүмкін препараттар	Гипокалиемияның даму қаупіне байланысты индапамидті төменде көрсетілгендерді қоса алғанда, бірақ олармен шектелмейтін «пируэт» типті

Әсер етуші зат	Өзара әрекеттесу анықталған дәрілік препарат	Өзара әрекеттесу механизмінің сипаттамасы
		полиморфты қарыншалық тахикардияны тудыруы мүмкін препараттармен бір мезгілде тағайындағанда сақ болу керек, • І а класындағы аритмияға қарсы препараттар (мысалы, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид); • ІІІ класты аритмияға қарсы препараттар (мысалы, амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилий, соталол); • кейбір психозға қарсы препараттар: фенотиазиндер (мысалы, хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин); бензамидтер (мысалы, амисульприд, сульприд, сульприд, тиаприд); бутирофенондар (мысалы, дроперидол, галоперидол); • басқа психозға қарсы препараттар (мысалы, пимозид); • басқа препараттар (мысалы, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин в/і, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин в/і, метадон, астемизол, терфенадин). Гипокалиемияның дамуын алдын-алу қажет, қажет болған жағдайда оны түзетіп, QT аралығын бақылау қажет.

Әсер етуші зат	Өзара әрекеттесу анықталған дәрілік препарат	Өзара әрекеттесу механизмінің сипаттамасы
	Амфотерицин В (в/і), глюко-және минералкортикостероидтар (жүйелік тағайындау кезінде), тетракозактид, ішек моторикасын көтермелейтін іш жүргізетін дәрілер	Гипокалиемияның даму қаупінің жоғарылауы (аддитивті әсер). Қан плазмасындағы калий деңгейін үнемі бақылау қажет, қажет болған жағдайда оны түзету қажет. Жүрек гликозидтерін бір уақытта қабылдайтын пациенттерге ерекше назар аудару керек. Ішектің қозғалғыштығын көтермелемейтін іш жүргізетін дәрілерді қолдану ұсынылады.
	Жүрек гликозидтері	Гипокалиемия және / немесе гипомагниемия жүрек гликозидтерінің уытты әсерін күшейтеді. Индапамид пен жүрек гликозидтерін бір мезгілде қолданғанда қан плазмасындағы калий мен магнийдің құрамын, ЭКГ көрсеткіштерін бақылау және қажет болған жағдайда емдеуді түзету қажет.
	Аллопуринол	Индапамидпен бірге қолдану аллопуринолға жоғары сезімталдық реакцияларының даму қаупінің жоғарылауымен қатар жүруі мүмкін.
Периндоприл	Гипогликемиялық дәрілер (инсулин, ішке қабылдауға арналған гипогликемиялық дәрілер)	Эпидемиологиялық зерттеулер АӨФ тежегіштері мен гипогликемиялық дәрілерді (инсулиндер, ішуге арналған гипогликемиялық дәрілер) бірге қолдану гипогликемияның дамуына дейін инсулин мен гипогликемиялық дәрілердің гипогликемиялық әсерін күшейтуі мүмкін. Бұл әсер бір мезгілде емдеудің алғашқы апталарында, сондай-ақ бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде байқалуы мүмкін.

Әсер етуші зат	Өзара әрекеттесу анықталған дәрілік препарат	Өзара әрекеттесу механизмінің сипаттамасы
	Калий сақтайтын диуретиктер	Диуретиктерді, әсіресе шығаратын сұйықтықты және/немесе тұзды кетіретін сұйықтықтарды қабылдайтын пациенттерде периндоприлмен емдеудің басында даму қаупін диурездік препаратты тоқтатумен, периндоприлмен емдеуді бастамас бұрын сұйықтықтың немесе тұздардың жоғалуын толықтырумен, сондай-ақ одан әрі біртіндеп жоғарылатуға болатын периндоприлді төмен дозада тағайындаумен азайтуға болатын АҚ шамадан тыс төмендеуі байқалуы мүмкін. Диуретиктерді, әсіресе шығаратын сұйықтықты және/немесе тұзды кетіретін сұйықтықтарды қабылдайтын пациенттерде артериялық гипертензия кезінде диуретиктер АӨФ тежегішін қолдану басталғанға дейін тоқтатылуы (бұл ретте калий сақтайтын диуретик кейінірек қайта тағайындалуы мүмкін) немесе АӨФ тежегіші дозасын одан әрі біртіндеп ұлғайтумен төмен дозадан бастап тағайындалуы тиіс. Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі жағдайында диуретиктерді қолданған кезде АӨФ тежегіштері бір мезгілде қолданылатын калий сақтайтын диуретиктің дозасын азайтқаннан кейін төмен дозада тағайындалуы керек. Барлық жағдайларда бүйрек функциясы (креатинин концентрациясы) АӨФ тежегіштерін қолданудың алғашқы

Әсер етуші зат	Өзара әрекеттесу анықталған дәрілік препарат	Өзара әрекеттесу механизмінің сипаттамасы
		апталарында бақылануы керек.
	Калий сақтайтын диуретиктер (эплеренон, спиронолактон)	Эплеренонды немесе спиронолактонды тәулігіне 12,5 мг-ден 50 мг-ға дейінгі дозада және АӨФ тежегіштерінің төмен дозаларында қолдану: НҮНА жіктелуі бойынша функционалды II - IV класты созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің терапиясында сол жақ қарыншаның шығарылу фракциясы < 40% және бұрын қолданылған АӨФ тежегіштері мен «ілімдік» диуретиктер жағдайында, әсіресе препараттардың осы біріктіріліміне қатысты ұсыныстар сақталмаған жағдайда, гиперкалиемия қаупі бар (өлімге әкелуі мүмкін). Дәрілік препараттардың осы біріктірілімін қолданар алдында гиперкалиемия мен бүйрек функциясының бұзылуының жоқтығына көз жеткізу керек. Қандағы креатинин мен калий концентрациясын үнемі бақылау ұсынылады: емдеудің бірінші айында апта сайын, содан кейін ай сайын.
	Рекомбинантты тіндік плазминоген активаторлары (rtPA, алтеплаза)	Жедел ишемиялық инсульт кезінде тромболитикалық емдеу үшін АӨФ тежегіштерімен емделген және алтеплазамен емделген пациенттерде ангионевроздық ісірудің даму қаупі жоғары болуы мүмкін.
Периндоприл/ Индапамид	Баклофен	Гипертензияға қарсы әсер жоғарылауы мүмкін. АҚ мен бүйрек функциясын бақылау керек, қажет болған жағдайда

Әсер етуші зат	Өзара әрекеттесу анықталған дәрілік препарат	Өзара әрекеттесу механизмінің сипаттамасы
		гипертензияға қарсы препараттардың дозасын түзету қажет.
	Тәулігіне ≥ 3 г дозада ацетилсалицил қышқылын қоса алғанда, қабынуға қарсы стероидты емес препараттар (ҚҚСП)	АӨФ және ҚҚСП тежегіштерін бір мезгілде тағайындау (қабынуға қарсы әсері бар дозада ацетилсалицил қышқылы, циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) тежегіштері және селективті емес ҚҚСП) гипертензияға қарсы әсердің төмендеуіне әкелуі мүмкін. АӨФ және ҚҚСП тежегіштерін қатар қолдану бүйрек функциясының нашарлауына, соның ішінде жедел бүйрек жеткіліксіздігінің дамуына және әсіресе бүйрек функциясы бастапқыда төмендеген пациенттерде қан сарысуындағы калийдің жоғарылауына әкелуі мүмкін. Бұл біріктірілімді тағайындау кезінде, әсіресе егде жастағы пациенттерде сақ болу керек. Пациенттер сұйықтықтың жеткілікті мөлшерін алып, бүйрек функциясын басында да, емдеу процесінде де үнемі бақылап отыру керек.

Назар аударуды қажет ететін препараттардың біріктірулері

Әсер етуші зат	Өзара әрекеттесу анықталған дәрілік препарат	Өзара әрекеттесу механизмінің сипаттамасы
Амлодипин	Аторвастатин, дигоксин немесе варфарин	Клиникалық зерттеулерде амлодипиннің аторвастатин, дигоксин немесе варфарин фармакокинетикасының параметрлеріне әсері анықталған жоқ.
	Такролимус	Амлодипинмен бір мезгілде қолданғанда қан плазмасындағы такролимус концентрациясының жоғарылау қаупі бар. Осы препараттарды бір мезгілде

Әсер етуші зат	Өзара әрекеттесу анықталған дәрілік препарат	Өзара әрекеттесу механизмінің сипаттамасы
		қолданғанда такролимустың уытты әсерін болдырмау үшін қан плазмасындағы такролимус концентрациясын бақылау және қажет болған жағдайда оның дозасын түзету қажет.
	mTOR тежегіштері (сүтқоректілердің жасушаларындағы рапамициннің нысанаы)	Сиролимус, темсиролимус және эверолимус сияқты mTOR тежегіштері СYP3A субстраттары болып табылады. Амлодипин әлсіз СYP3A тежегіші болып табылады. mTOR тежегіштерімен бір мезгілде қолданғанда амлодипин олардың экспозициясын арттыра алады.
	Циклоспорин	Циклоспорин мен амлодипиннің өзара әрекеттесуін зерттеу дені сау еріктілерде немесе циклоспориннің ең аз концентрациясының (орташа 0-ден 40% - ға дейін) өзгергіштігі бар бүйрек трансплантациясын өткерген пациенттерді қоспағанда, басқа популяцияларда жүргізілмеген. Амлодипинмен бір мезгілде қолданғанда бүйрек трансплантациясынан кейін пациенттерде қан плазмасындағы циклоспорин концентрациясын бақылау мүмкіндігін қарастыру керек. Қажет болған кезде циклоспорин дозасын төмендетуге болады.
	Симвастатин	10 мг амлодипин мен 80 мг симвастатиннің бірнеше дозаларын бірге қабылдаған кезде қабылдаумен оқшауланған симвастатинмен салыстырғанда симвастатин концентрациясының 77% - ға артуы байқалды. Амлодипин қабылдаған пациенттерде симвастатинді қабылдауды

Әсер етуші зат	Өзара әрекеттесу анықталған дәрілік препарат	Өзара әрекеттесу механизмінің сипаттамасы
		тәулігіне 20 мг-ға дейін шектеу керек.
	Вирусқа қарсы дәрілер (ритонавир)	БӨКБ плазмалық концентрациясын, соның ішінде амлодипинді арттырады.
	Литий препараттары	Литий препараттарымен бірге қолданғанда олардың нейроуытты көріністері жоғарылауы мүмкін (жүрек айну, құсу, диарея, атаксия, тремор, құлақтың шыңылдауы).
Индапамид	Метформин	Диуретиктер, әсіресе «ілімектік» аясында пайда болуы мүмкін функционалды бүйрек жеткіліксіздігі метформинді бір мезгілде тағайындау кезінде сүт қышқылы ацидозының даму қаупін арттырады. Егер плазмадағы креатинин деңгейі еркектерде 15 мг/л (135 мкмоль/л) және әйелдерде 12 мг/л (110 мкмоль/л) жоғары болғанда метформинді қолдануға болмайды.
	Құрамында йод бар контрастылы заттар	Диурездік препараттарды қабылдау аясында организмді зерттеу, әсіресе құрамында йод бар контрастылы заттардың жоғары дозаларын қолданғанда, өткір сюжеттік жеткіліксіздіктің дамуына ықпал етеді. Құрамында йод бар контрастылы заттарды қолданар алдында пациенттер сұйықтықтың жоғалуының орнын толтыруы керек.
	Кальций тұздары	Бір рет қолданғанда бүйрек арқылы кальций шығарылуының төмендеуі салдарында гиперкальциемия дамуы мүмкін.
	Циклоспорин	Тіпті судың мен натрий иондарының қалыпты мөлшері кезінде циклоспорин

Әсер етуші зат	Өзара әрекеттесу анықталған дәрілік препарат	Өзара әрекеттесу механизмінің сипаттамасы
		концентрациясының өзгеруінсіз, қан плазмасындағы креатинин концентрациясы жоғарылауы мүмкін.
<i>Периндоприл</i>	Гипертензияға қарсы және вазодилататорлар	Нитроглицеринмен, басқа нитраттармен немесе басқа вазодилататорлармен бір мезгілде тағайындағанда, АҚ қосымша төмендеуі мүмкін.
	Аллопуринол, цитостатикалық және иммуносупрессивті дәрілер, кортикостероидтар (жүйелі қолданғанда) және прокаинамид	АӨФ тежегіштерімен бір мезгілде қолдану лейкопения қаупінің жоғарылауымен қатар жүруі мүмкін.
	Жалпы анестезияға арналған дәрілер	АӨФ тежегіштері жалпы анестезияға арналған кейбір дәрілердің гипертензияға қарсы әсерінің жоғарылауына әкелуі мүмкін
	Диуретиктер (тиазидті және «ілмек»)	Диуретиктерді жоғары дозада қолдану гиповолемияға, ал терапияға периндоприлді қосу артериялық гипотензияға әкелуі мүмкін.
	Симпатомиметика	Симпатомиметиктер АӨФ тежегіштерінің гипертензияға қарсы әсерін әлсіретуі мүмкін.
	Алтын препараттары	АӨФ тежегіштерін, соның ішінде периндоприлді қолданғанда, вена ішіне алтын препаратын (натрий ауротиомалаты) қабылдайтын пациенттер бет терісінің гиперемиясын, жүрек айнуын, құсуды және артериялық гипотензияны қамтитын нитритоидты реакциялардың симптомдық кешенін сипаттады.
<i>Периндоприл/</i>	Имипрамин тәрізді	Осы кластардағы препараттар

Әсер етуші зат	Өзара әрекеттесу анықталған дәрілік препарат	Өзара әрекеттесу механизмінің сипаттамасы
Индапамид/ Амлодипин	(трициклді) антидепрессанттар, антипсихотиктер	гипертензияға қарсы әсерді күшейтеді және ортостатикалық гипотензия қаупін арттырады (аддитивті әсер).
	Басқа гипертензияға қарсы дәрілер	АҚ қосымша төмендеуіне әкелуі мүмкін гипертензияға қарсы әсер күшеюі мүмкін.
	Кортикостероидтар, тетракозактид	Гипертензияға қарсы әсердің төмендеуі (кортикостероидтардың әсерінен сұйықтық пен натрий иондарының кідіруі).

Басқа дәрілік өзара әрекеттесулер

Әсер етуші зат	Өзара әрекеттесу анықталған дәрілік препарат	Өзара әрекеттесу механизмінің сипаттамасы
Амлодипин	Силденафил	Амлодипин мен силденафилді бір мезгілде қолданғанда препараттардың әрқайсысының гипертензияға қарсы әсерінің жоғарылауы байқалмайды.
	Циклоспорин	Амлодипин циклоспориннің фармакокинетикалық параметрлеріне айтарлықтай әсер етпейді.
	Алюминий/ Құрамында магний бар антацидтер	Құрамында алюминий / магний бар антацидтерді бір рет қабылдау амлодипиннің фармакокинетикасына айтарлықтай әсер етпейді.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Жүктілік кезінде Триплиksam препаратын қолдануға болмайды. Жүктілікті жоспарлау кезінде немесе Триплиksam қолданып жүрген кезде жүктілік басталғанда препаратты қабылдауды дереу тоқтатылуы және дәлелденген қауіпсіздік бейіні бар балама гипотензивті емдеу тағайындауы керек.

Бала емізу кезінде Триплиksam препаратын қолдану ұсынылмайды. Емдеудің ана үшін маңыздылығын бағалап, бала емізуді тоқтату немесе препаратты қабылдауды тоқтату туралы шешім қабылдау қажет.

Жүктілік
Амлодипин

Жүктілік кезінде амлодипинді қолдану қауіпсіздігі анықталмаған. Жануарларға жүргізілген эксперименттік зерттеулерде препараттың фетоцитты және эмбрионды әсері оны жоғары дозада қолданған кезде анықталады.

Индапамид

Қазіргі уақытта жүктілік кезінде индапамидті қолдану туралы мәліметтер жеткіліксіз (300-ден аз жағдай сипатталған). Тиазидті диуретиктерді жүктіліктің III триместрінде ұзақ уақыт қолдану ананың гиповолемиясын және жатыр-плацентарлы қан ағымының төмендеуін тудыруы мүмкін, бұл фетоплацентарлы ишемияға және ұрықтың дамуының кешеуілдеуіне әкеледі. Сирек жағдайларда, босанғанға дейін диуретиктерді қабылдау аясында жаңа туған нәрестелерде гипогликемия және тромбоцитопения дамыды. Жануарларға жүргізілген зерттеулер репродуктивті уыттылыққа қатысты тікелей немесе жанама әсерлерді анықтаған жоқ.

Периндоприл

Жүктіліктің бірінші триместрінде АӨФ тежегіштерін қолдану ұсынылмайды (4.4 бөлімді қараңыз). АӨФ тежегіштерін қолдану жүктіліктің екінші және үшінші триместрінде қарсы көрсетімді (4.3 және 4.4 бөлімдерді қараңыз).

Қазіргі уақытта жүктіліктің бірінші триместрінде АӨФ тежегіштерін қабылдау кезінде тератогендік қауіп туралы бұлтартпас эпидемиологиялық деректер жоқ. Алайда шарананың даму бұзылыстарының пайда болу қаупінің шамалы өсуін жоққа шығаруға болмайды. Жүктілікті жоспарлау кезінде препаратты тоқтатып, жүктілік кезінде қолдануға рұқсат етілген басқа гипертензияға қарсы препараттарды тағайындау керек. Жүктілік анықталғанда АӨФ тежегіштерімен емдеуді дереу тоқтатып, қажет болған жағдайда басқа гипотензивті емдеуді тағайындау керек.

Жүктіліктің II және III триместрінде шаранаға АӨФ тежегіштерінің әсері оның дамуының бұзылуына (бүйрек функциясының төмендеуі, олигогидрамниоз, бас сүйек сүйектерінің оссификациясының баяулауы) және жаңа туған нәрестеде асқынулардың дамуына (бүйрек жеткіліксіздігі, артериялық гипотензия, гиперкалиемия) әкелуі мүмкін екені белгілі.

Егер әел пациент жүктіліктің II немесе III триместрінде АӨФ тежегіштерін қабылдаған болса, бас сүйегінің жағдайын және бүйрек функциясын бағалау үшін ультрадыбыстық зерттеуді жүргізу ұсынылады.

Жүктілік кезінде аналары АӨФ тежегіштерін қабылдаған жаңа туған нәрестелер гипотензияның даму қаупіне байланысты мұқият медициналық бақылауда болуы керек (4.3 және 4.4 бөлімдерді қараңыз).

Лактация

Трипликсам емшек сүтімен емізу кезінде кеңес етілмейді.

Амлодипин

Амлодипин адамның емшек сүтімен шығарылады. Анасы алған дозадан нәресте алған дозаның үлесі ең көбі 15% - бен 3-7% аралықта анықталды. Амлодипиннің нәрестелерге ықпалы белгісіз.

Индапамид

Қазіргі уақытта индапамидтің немесе оның метаболиттерінің емшек сүтімен бөлінуі туралы сенімді ақпарат жоқ. Сульфаниламид туындыларына аса жоғары сезімталдық және гипокалиемия дамуы мүмкін; жаңа туған нәресте/бала үшін қауіпті жоққа шығаруға болмайды.

Индапамид қасиеттері бойынша тиазидті диуретиктерге жақын болғандықтан, оны қабылдау емшек сүтінің азаюына немесе лактацияның басылуына әкеледі.

Периндоприл

Бала емізу кезеңінде периндоприлді қолдануға қатысты ақпараттың болмауына байланысты периндоприлді қабылдау ұсынылмайды, емізу кезеңінде, әсіресе жаңа туған нәрестелер мен шала туылған нәрестелерді емізу кезінде қауіпсіздік бейіні жақсы зерттелген балама емді ұстанған жөн.

Фертильділік

Амлодипин

«Баяу» кальций өзектерінің блокаторларымен емделген кейбір пациенттерде сперматозоидтардың қозғалғыштығының қайтымды төмендеуі байқалды. Амлодипиннің ұрпақ өрбіту функциясына ықтимал әсеріне қатысты клиникалық дәлелдер жеткіліксіз. Егеуқұйрықтарға жүргізілген бір зерттеуде аталықтар фертильділігіне теріс әсер анықталды.

Периндоприл / Индапамид

Клиникаға дейінгі зерттеулер екі жыныстағы егеуқұйрықтарда репродуктивті функцияға әсер етпейтінін көрсетті. Болжам бойынша, адамның фертильділігіне әсері жоқ.

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал етуі

Трипликсам препаратын қолдану аясында әлсіздіктің, бас айнарудың туындау ықтималдығына байланысты көлік құралдарын басқару және психомоторлық реакциялардың жоғары концентрациясы мен жылдамдығын қажет ететін басқа техникалық құрылғылармен жұмыс істеу кезінде сақ болу керек

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейінінің түйіндемесі

Монотерапия ретінде периндоприлмен, индапамидпен және амлодипинмен емдеу кезінде хабарланған ең көп таралған жағымсыз реакциялар болды: гипокалиемия, бас айналу, бас ауыруы, парестезия, ұйқышылдық, дәм сезу қабілетінің бұзылуы, көру қабілетінің бұзылуы, диплопия, құлақтың шыңылдауы, вертиго, жүрек соғуы, бет терісіне қанның «тебуі», АҚ төмендеуі (және гипотензияға байланысты әсерлер), жөтел, ентігу, асқазан-ішек жолдарының бұзылуы (іштің ауыруы, іш қату, диарея, диспепсия, жүрек айну, құсу, нәжістің жиілігі мен сипатының өзгеруі), терінің қышуы, бөртпе, макулопапулездік бөртпе, бұлшықеттің түйілуі, тобық аймағындағы ісіну, астения, ісіну және шаршау.

Жағымсыз реакциялардың кестелік түйіндемесі

Клиникалық зерттеулер мен тіркеуден кейінгі қолдану тәжірибесіне сәйкес Трипликсам препаратының компоненттерімен емдеуге байланысты деп жіктелген жағымсыз реакциялар 1 кестеде ағзалар жүйесінің кластары және абсолютті пайда болу жиілігі бойынша келтірілген. Кездесу жиілігі келесідей анықталады: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ және $<1/10$), жиі емес ($\geq 1/1000$ және $<1/100$), сирек ($\geq 1/10\,000$ және $<1/1000$), өте сирек ($<1/10\,000$), жиілігі белгісіз (қолда бар деректерді бағалау мүмкін емес).

1 кесте

Трипликсам препаратын қолдануға байланысты жағымсыз реакциялардың жиынтық кестесі

MedDRA Ағзалар кластары және жүйелері	Жағымсыз реакциялар	Жиілігі		
		Амлодипин	Индапамид	Периндоприл
Инфекциялық және	Ринит	Жиі емес	-	Өте сирек

MedDRA Ағзалар кластары және жүйелері	Жағымсыз реакциялар	Жиілігі		
		Амлодипин	Индапамид	Периндоприл
паразиттік аурулар				
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	Эозинофилия	-	-	Жиі емес*
	Агранулоцитоз (4.4 бөлімді қараңыз)	-	Өте сирек	Өте сирек
	Аплазиялық анемия	-	Өте сирек	-
	Панцитопения	-	-	Өте сирек
	Лейкопения (4.4 бөлімді қараңыз)	Өте сирек	Өте сирек	Өте сирек
	Нейтропения (4.4 бөлімді қараңыз)	-	-	Өте сирек
	Гемолиздік анемия	-	Өте сирек	Өте сирек
	Тромбоцитопения (4.4 бөлімді қараңыз)	Өте сирек	Өте сирек	Өте сирек
	Тромбоцитопениялық пурпура	Өте сирек	-	-
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	Жоғары сезімталдық реакциялары	Өте сирек	Жиі емес	-
Эндокриндік жүйе тарапынан бұзылулар	Диурезге қарсы гормонның талапқа сай емес секреция синдромы (ДГГТС)	-	-	Сирек
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар	Гипокалиемия (4.4 бөлімді қараңыз)	-	Жиі	-
	Гипогликемия (4.4 және 4.5 бөлімдерді қараңыз)	-	-	Жиі емес*
	Препаратты тоқтатқаннан кейін қайтымды гиперкалиемия (4.4 бөлімді қараңыз)	-	-	Жиі емес*
	Гипонатриемия (4.4 бөлімді қараңыз)	-	Жиі емес	Жиі емес*
	Гипохлоремия	-	Сирек	-
	Гипомагниемия	-	Сирек	-
	Гипергликемия	Өте сирек	-	-
	Гиперкальциемия	-	Өте сирек	-
	Анорексия	Жиі емес	-	-
	Тәбеттің жоғарылауы	Сирек	-	-
	Ұйқысыздық	Жиі емес	-	-
Психикалық бұзылыстар	Көңіл-күйдің тұрақсыздығы (үрейді қоса)	Жиі емес	-	Жиі емес
	Депрессия	Жиі емес	-	Жиі емес*
	Ұйқының бұзылуы	-	-	Жиі емес
	Сананың шатасуы	Сирек	-	Өте сирек
	Әдеттегіден тыс түс көрулер	Жиі емес	-	-
	Қозғыштықтың	Жиі емес	-	-

MedDRA Ағзалар кластары және жүйелері	Жағымсыз реакциялар	Жиілігі		
		Амлодипин	Индапамид	Периндоприл
	жоғарылауы			
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Бас айналу	Жиі	-	Жиі
	Бас ауыруы	Жиі	Сирек	Жиі
	Парестезия	Жиі емес	Сирек	Жиі
	Ұйқышылдық	Жиі	-	Жиі емес*
	Гипестезия	Жиі емес	-	-
	Дисгевзия (дәм сезу қабілетінің бұрмалануы)	Жиі емес	-	Жиі
	Паросмия (иіс сезу қабілетінің бұзылуы)	Өте сирек	-	-
	Тремор	Жиі емес	-	-
	Естен тану	Жиі емес*	Жиілігі белгісіз	Жиі емес
	Гипертонус	Өте сирек	-	-
	Шеткері нейропатия	Өте сирек	-	-
	Қауіп жоғары топтағы пациенттерде АҚ шамадан тыс төмендеуіне байланысты болуы мүмкін инсульт (4.4 бөлімді қараңыз)	-	-	Өте сирек
	Бас сақинасы	Өте сирек	-	-
	Апатия	Өте сирек	-	-
	Ажитация	Өте сирек	-	-
	Атаксия	Өте сирек	-	-
	Амнезия	Өте сирек	-	-
	Экстрапирамидтік бұзылулар	Жиілігі белгісіз	-	-
	Бауыр жеткіліксіздігі жағдайында бауыр энцефалопатиясының дамуы мүмкін (4.3 және 4.4 бөлімдерді қараңыз)	-	Жиілігі белгісіз	-
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар	Көру қабілетінің бұзылуы	Жиі	Жиілігі белгісіз	Жиі
	Диплопия	Жиі	-	-
	Миопия	-	Жиілігі белгісіз	-
	Анық көрмеу	-	Жиілігі белгісіз	-
	Жедел жабық бұрышты глаукома	-	Жиілігі белгісіз	-
	Хориоидальды жалқық (4.4 бөлімді қараңыз)	-	Жиілігі белгісіз	-
	Аккомодацияның бұзылуы	Жиі емес	-	-

MedDRA Ағзалар кластары және жүйелері	Жағымсыз реакциялар	Жиілігі		
		Амлодипин	Индапамид	Периндоприл
Есту мүшесі және тепе-теңдік тарапынан бұзылулар	Ксерофтальмия	Жиі емес	-	-
	Конъюнктивит	Жиі емес	-	-
	Көздің ауыруы	Жиі емес	-	-
	Вертиго	-	Сирек	Жиі
Жүрек тарапынан бұзылулар	Жүрек соғу сезімі	Жиі	-	Жиі емес*
	Тахикардия	-	-	Жиі емес*
	Стенокардия (4.4 бөлімді қараңыз)	-	-	Өте сирек
	Жүрек ырғағының бұзылуы (оның ішінде брадикардия, қарыншалық тахикардия және жүрекше фибрилляциясы)	Жиі емес	Өте сирек	Өте сирек
	Жоғары қауіпті топтағы пациенттерде АҚшамадан тыс төмендеуіне байланысты болуы мүмкін миокард инфарктісі (4.4 бөлімді қараңыз)	Өте сирек	-	Өте сирек
	«Пируэт» типті полиморфты қарыншалық тахикардия (өлімге әкелуі мүмкін) (4.4 және 4.5 бөлімдерді қараңыз)	-	Жиілігі белгісіз	-
	Созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің дамуы немесе күшеюі;	Өте сирек	-	-
	Бет терісіне қанның «тебуі» ;	Жиі	-	Сирек*
Қантамырлар тарапынан бұзылулар	Артериялық гипертензия (АҚ шамадан тыс төмендеуі) және онымен байланысты симптомдар (4.4 бөлімді қараңыз)	Жиі емес	Өте сирек	Жиі
	Васкулит	Өте сирек	-	Жиі емес*
	Ортостатикалық гипотензия	Өте сирек	-	-
	Рейно Синдромы	-	-	Жиілігі

MedDRA Ағзалар кластары және жүйелері	Жағымсыз реакциялар	Жиілігі		
		Амлодипин	Индапамид	Периндоприл
				белгісіз
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар	Жөтел (4.4 бөлімді қараңыз)	Жиі емес	-	Жиі
	Ентігу	Жиі	-	Жиі
	Бронхтың түйілуі	-	-	Жиі емес
	Эозинофильді пневмония	-	-	Өте сирек
	Мұрыннан қан кету	Жиі емес	-	-
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	Іштің ауыруы	Жиі	-	Жиі
	Іш қату	Жиі	Сирек	Жиі
	Диарея	Жиі	-	Жиі
	Диспепсия	Жиі	-	Жиі
	Жүрек айнуы	Жиі	Сирек	Жиі
	Құсу	Жиі емес	Жиі емес	Жиі
	Ауыз қуысының шырышты қабығының құрғауы	Жиі емес	Сирек	Жиі емес
	Нәжістің жиілігі мен сипатының өзгеруі	Жиі	-	-
	Қызылиек гиперплазиясы	Өте сирек	-	-
	Панкреатит	Өте сирек	Өте сирек	Өте сирек
	Гастрит	Өте сирек	-	-
	Метеоризм	Жиі емес	-	-
	Ішектің ангионевроздық ісінуі	-	-	Өте сирек
Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Гепатит (4.4 бөлімді қараңыз)	Өте сирек	Жиілігі белгісіз	Өте сирек
	Холестаздық сарғаю	Өте сирек	-	Өте сирек
	Бауыр функциясының бұзылуы	-	Өте сирек	-
Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар	Терінің қышуы	Жиі емес	-	Жиі
	Тері бөртпесі	Жиі емес	-	Жиі
	Макулопапулездік бөртпе	-	Жиі	-
	Есекжем (4.4 бөлімді қараңыз)	Жиі емес	Өте сирек	Жиі емес
	Ангиневроздық ісіну (4.4 бөлімді қараңыз), Квинке ісінуі	Өте сирек	Өте сирек	Жиі емес
	Алопеция	Жиі емес	-	-
	Пурпура	Жиі емес	Жиі емес	-
	Тері түсінің өзгеруі	Жиі емес	-	-
	Дерматит	Сирек	-	-
	Экзантема	Жиі емес	-	-
	Қатты терлеу	Жиі емес	-	Жиі емес
	Фотосезімталдық реакциясы	Өте сирек	Жиілігі белгісіз (см. раздел	Жиі емес*

MedDRA Ағзалар кластары және жүйелері	Жағымсыз реакциялар	Жиілігі		
		Амлодипин	Индапамид	Периндоприл
			«Особые указания»)	
	Псориаздың өршуі	-	-	Сирек
	Пемфигоид	-	-	Жиі емес*
	Көп формалы эритема	Өте сирек	-	Өте сирек
	Стивенс-Джонсон Синдромы	Өте сирек	Өте сирек	-
	Қабыршақтайтын дерматит	Өте сирек	-	-
	Уытты эпидермалды некролиз	Жиілігі белгісіз	Өте сирек	-
	Ксеродермия	Өте сирек	-	-
	Суық тер	Өте сирек	-	-
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	Бұлшықеттің түйілуі	Жиі	Жиілігі белгісіз	Жиі
	Артроз	Жиі емес	-	-
	Миастения	Сирек	-	-
	Артралгия	Жиі емес	-	Жиі емес*
	Бұлшықет әлсіздігі	-	Жиілігі белгісіз	-
	Миалгия	Жиі емес	Жиілігі белгісіз	Жиі емес*
	Рабдомиолиз	-	Жиілігі белгісіз	-
	Арқаның ауыруы	Жиі емес	-	-
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Бар жүйелі қызыл жегі өршуі мүмкін	-	Жиілігі белгісіз	-
	Несеп шығарудың бұзылуы	Жиі емес	-	-
	Никтурия	Жиі емес	-	-
	Поллакиурия (несеп шығарудың жоғарылауы)	Жиі емес	-	-
	Анурия/олигурия	-	-	Сирек*
	Жедел бүйрек жеткіліксіздігі	-	-	Сирек
	Ауыр несеп шығару	Жиі емес	-	-
Жыныс ағзалары және сүт бездері тарапынан бұзылулар	Бүйрек жеткіліксіздігі	-	Өте сирек	Жиі емес
	Эректильді дисфункция	Жиі емес	Жиі емес	Жиі емес
Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі бұзылулар	Гинекомастия	Жиі емес	-	-
	Астения	Жиі	-	Жиі
	Шаршаудың жоғарылауы	Жиі	Сирек	-
	Шеткері ісіну (тобық пен аяқ)	Жиі	-	Жиі емес
	Ісіну	Очень жиі	-	-
	Ауырсыну	Жиі емес	-	-
	Кеуде қуысының	Жиі емес	-	Жиі емес*

MedDRA Ағзалар кластары және жүйелері	Жағымсыз реакциялар	Жиілігі		
		Амлодипин	Индапамид	Периндоприл
	ауыруы			
	Дімкәстік	Жиі емес	-	Жиі емес*
	Қалтырау	Жиі емес	-	-
	Шөлдеу	Жиі емес	-	-
	Қызба	-	-	Жиі емес*
Зертханалық және аспаптық деректер	Қандағы мочевина концентрациясының жоғарылауы	-	-	Жиі емес*
	Қандағы креатинин концентрациясының жоғарылауы	-	-	Жиі емес*
	Бауыр трансаминазаларының белсенділігін арттыру	Өте сирек	Жиілігі белгісіз	Сирек
	Гипербилирубинемия	-	-	Сирек
	Гемоглобин мен гематокриттің төмендеуі (4.4 бөлімді қараңыз)	-	-	Өте сирек
	QT аралығын ЭКГ-ға ұзарту (4.4 және 4.5 бөлімдерді қараңыз)	-	Жиілігі белгісіз	-
	Қандағы несеп қышқылы концентрациясының жоғарылауы	-	Жиілігі белгісіз	-
	Дене салмағының жоғарылауы	Жиі емес	-	-
	Қандағы глюкозаның жоғарылауы (4.4 бөлімді қараңыз)	-	Жиілігі белгісіз	-
	Дене салмағының төмендеуі	Жиі емес	-	-
Жарақаттар, улану, араласудан кейінгі бұзылулар	Құлау	-	-	Жиі емес*

* Өздігінен болатын хабарламалар бойынша анықталған жағымсыз реакциялардың жиілігін бағалау клиникалық зерттеулер нәтижелерінің деректері негізінде жүргізілді.

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлама

Дәрілік препараттың «пайда – қауіп» арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препаратты тіркегеннен кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттердің жағымсыз реакциялар туралы хабарлаудың ұлттық жүйелері арқылы дәрілік препараттың кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады.

Ресей Федерациясы

Федералды денсаулық сақтау саласындағы қадағалау жөніндегі қызметі (Росздравнадзор)

Мекенжайы: 109012, Мәскеу, Славян алаңы, 4 үй, 1 құр
Тел: +7 800 550 99 03, +7 (499) 578-02-20
Эл. пошта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
<http://roszdravnadzor.gov.ru>

Қазақстан Республикасы

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитетінің «Дәрілік препараттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК
010000, Астана қ., Байқоңыр ауданы, А. Иманов көш («Нұрсәулет 2» БО)
Тел.: +7 (7172) 78 99 11
Электрондық пошта: farm@dari.kz
<http://www.ndda.kz>

Қырғыз Республикасы

Қырғыз Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі жанындағы Дәрілік препараттар мен медициналық бұйымдар департаменті
720044, Бішкек қ., 3-ші Линия к-сі, 25
Тел.: +996 (312) 21-92-78
Эл.пошта: dlomt@pharm.kg
<http://pharm.kg>

Армения Республикасы

«Академик Э. Габриелян атындағы дәрілерді сараптау және медициналық технологиялар ғылыми орталығы» ЖТАҚ
0051, Ереван, Комитас д-лы 49/4
Тел.: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82
Дәрілер қауіпсіздігін бақылау бөлімінің жедел желісі: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05
Эл.пошта: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am
<http://pharm.am>

Беларусь Республикасы

«Денсаулық сақтау саласындағы сараптамалар және сынақтар орталығы» УК
+375-17-299-55-14
220037, Минск қ., Товарищеский тұйық көшесі 2а
Тел.: +375 -17-299-55-14
Факс: +375-17-299-53-58
Фармакологиялық қадағалау бөлімінің телефоны: +375 (17) 242 00 29
Эл.пошта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by
<http://www.rceth.by>

Медициналық және фармацевтикалық қызметкерлер сондай-ақ 7.1 бөлімде көрсетілген контактілер бойынша тіркеу куәлігін ұстаушыға немесе тіркеу куәлігін ұстаушының өкіліне жағымсыз реакциялар туралы хабарлай алады.

4.9 Артық дозалануы

Триплиksam® препаратының артық дозалануы туралы ақпарат жоқ.

Амлодипин

Амлодипиннің артық дозалануы туралы ақпарат шектеулі.

Симптомдар

Рефлекторлы тахикардияның ықтимал дамуымен шамадан тыс шеткері вазодилатацияның дамуы туралы деректер бар. Ауыр және тұрақты артериялық гипотензияның даму қаупі, оның ішінде шок пен өлімнің дамуы туралы хабарланды. Амлодипинмен артық дозалану нәтижесінде кідірумен пайда болуы мүмкін (препаратты қабылдағаннан кейін 24-48 сағаттан кейін) және механикалық желдетуді қажет ететін кардиогенді емес өкпе ісінуінің сирек жағдайлары туралы хабарланды. Перфузия мен жүрек лықсуын демеуге арналған ерте реанимациялық шаралар (гиперволемианы қоса) күрделендіретін факторлар болуы мүмкін.

Медициналық көмек көрсету әдістері

Амлодипиннің артық дозалануынан туындайтын клиникалық маңызды гипотензия кезінде аяқ-қолдарды жоғары күйде қоюды, АҚК және диурезді бақылауды, жүрек және тыныс алу қызметін мониторингілеуді қоса алғанда, жүрек-қантамыр жүйесінің функциясын демеуге бағытталған ісшараларды жүргізу қажет.

Қолдануға қарсы көрсетілімдер болмаған жағдайда қан тамырларының тонусы мен артериялық қысымды қалыпқа келтіру үшін тамыр кеңейтетін препараттарды қолдануға болады. Кальций өзекшелерінің блокадасының салдарын жою үшін кальций глюконатын вена ішіне енгізуге болады.

Кейбір жағдайларда асқазанды шаю тиімді болуы мүмкін. Дені дені сау еріктілерде 10 мг амлодипин қабылдағаннан кейін 2 сағат ішінде белсендірілген көмірді қолдану амлодипиннің сіңу жылдамдығын төмендететіні көрсетілген.

Амлодипин ақуыздармен байланысатын болғандықтан, гемодиализ тиімсіз.

Периндоприл / индапамид біріктірілімдері

Симптомдар

Периндоприлді / индапамидті біріктірілімі үшін артық дозаланудың ең ықтимал симптомы кейде жүрек айнуы, құсу, құрысулар, бас айналу, ұйқышылдық, сананың шатасуы және анурияға айналуы мүмкін олигуриямен (гиповолемиа нәтижесінде). бірге болуы мүмкін артериялық гипотензия болады. Электролиттік бұзылулар да (гипонатриемия, гипокалиемия) пайда болуы мүмкін.

Медициналық көмек көрсету әдістері

Шұғыл жәрдем шаралары препаратты организмнен шығаруға дейін азаяды: асқазанды шаю және/немесе белсендірілген көмірді қабылдау, содан кейін стационар жағдайында су-электролит теңгерімін қалпына келтіру.

АҚ едәуір төмендеуі кезінде пациенттің аяғын көтеріп, арқасында «жату» күйіне ауыстыру керек, қажет болған жағдайда гиповолемианы түзету изотониялық тұзды ерітіндіні вена ішіне инфузиялау немесе сұйықтық көлемін толықтырудың кез келген басқа әдісі арқылы жүзеге асырылуы мүмкін (мысалы, 0,9% натрий хлориді ерітіндісін вена ішіне инфузиялау).

Периндоприлдің белсенді метаболиті болып табылатын периндоприлатты организмнен диализ арқылы шығаруға болады (5.2 бөлімді қараңыз).

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: ренин-ангиотензин жүйесіне әсер ететін дәрілер; ангиотензинөзгертуші фермент (АӨФ) тежегіштері, біріктірілімдер; АӨФ тежегіштері, басқа біріктірілімдер.

АТХ коды: C09BX01

Триплиksam- әрқайсысы артериялық гиперттензиясы бар пациенттерде артериялық қысымды бақылау үшін басқалардың әсерін толықтыратын гипертензияға қарсы үш компонентті қамтитын біріктірілген препарат. Амлодипин – «баяу» кальций өзектерінің блокаторы (БКӨБ), дигидропиридин туындысы, индапамид – сульфонамидті диуретик,

периндоприл-ангиотензин I-ді ангиотензин II-ге өзгертетін ферменттің тежегіші (АӨФ тежегіші).

Триплиksam препаратының фармакологиялық қасиеттері әсер етуші заттың әрқайсысының қасиеттерін біріктіреді. Бұдан басқа, амлодипин, индапамид және периндоприл біріктірілімі компоненттердің әрқайсысының гипертензияға қарсы әсерін күшейтеді.

Әсер ету механизмі

Амлодипин

Амлодипин - БКӨБ, дигидропиридин туындысы. Амлодипин кальций иондарының кардиомиоциттерге және тамыр қабырғасының тегіс бұлшықет жасушаларына трансжарғақшалық ауысуын тежейді.

Индапамид

Индапамид индол сақинасы бар сульфонамид туындыларына жатады және фармакологиялық қасиеттері бойынша нефрон ілмегінің кортикалды сегментінде натрий иондарының реабсорбциясын тежейтін тиазидті диуретиктерге жақын. Бұл ретте диурездің жоғарылауымен және гипертензияға қарсы әсермен бірге жүретін бүйректің натрий, хлор иондарын және аз мөлшерде калий мен магний иондарын шығаруы артады.

Периндоприл

Периндоприл-ангиотензин I-ді ангиотензин II-ге өзгертетін ферменттің тежегіші (ангиотензинөзгертуші фермент тежегіші (АӨФ)). АӨФ немесе кининаза II-ангиотензин I-дің тамыр кеңейтетін зат ангиотензин II-ге айналуын жүзеге асыратын экзопептидаза. Бұдан басқа, фермент бүйрек үсті безінің қыртысының альдостерон өндірісін және тамыр кеңейтетін әсері бар брадикининнің белсенді емес гептапептидке дейін ыдырауын көтермелейді.

Нәтижесінде периндоприл:

- альдостерон секрециясын төмендетеді;
- теріс кері байланыс принципі бойынша қан плазмасындағы рениннің белсенділігін арттырады;
- ұзақ уақыт қолданғанда жалпы шеткері тамыр кедергісін (ЖШТК) азайтады, бұл негізінен бұлшықеттер мен бүйректердегі тамырларға әсер етеді. Бұл әсерлер натрий немесе сұйықтық иондарының кідіруімен немесе ұзақ уақыт қолданғанда рефлекторлы тахикардияның дамуымен қатар жүрмейді.

Периндоприл қан плазмасындағы ренин белсенділігі төмен және қалыпты пациенттерде гипертензияға қарсы әсер етеді.

Периндоприл белсенді метаболит периндоприлаттың арқасында емдік әсер етеді. Басқа метаболиттердің фармакологиялық белсенділігі жоқ.

Периндоприл келесілер арқасында жүктеме алдындағы мен жүктемеден кейінгі жүктемені азайта отырып, жүректің жұмысын қалыпқа келтіреді,:

- простагландиндер жүйесінің белсендірілуіне байланысты болуы мүмкін венаға тамыр кеңейтетін әсер;
- жалпы шеткері тамырлар кедергісін (ЖШТК) төмендету.

Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі бар (СЖЖ) пациенттерде гемодинамика көрсеткіштерін зерттеу кезінде:

- жүректің сол және оң қарыншаларында толтыру қысымының төмендеуі;
- ЖШТК төмендеуі;
- жүрек лықсуының жоғарылауы және жүрек индексінің көбеюі;
- бұлшықет шеткері қан ағымының күшеюі.

Сондай-ақ, жаттығу жүктемелеріне төзімділік артты.

Фармакодинамикалық әсерлер

Амлодипин

Амлодипиннің гипертензияға қарсы әсері тамыр қабырғасының тегіс бұлшықет жасушаларына тікелей әсер етеді. Амлодипиннің антиангиналды әсері жүзеге асыратын жете механизмі толық анықталмаған, бірақ амлодипин екі әсері жалпы ишемиялық жүктемені төмендететіні белгілі:

- тамырлардың жалпы шеткері кедергісін төмендете отырып (жүктемеден кейін), шеткері артериялардың кеңеюін тудырады. Бұл жүрек жүктемесінің төмендеуі энергия шығынын және миокардтың оттегіге деген қажеттілігін азайтады;

- ишемиялық және интактілік аймақтарда коронарлық артериялар мен артериолдардың кеңеюін тудырады. Бұл ретте коронарлық артериялардың түйілулері (Принцметал стенокардиясы) бар пациенттерде коронарлық қан ағымы және миокардтың оттегімен қамтамасыз етілуі жақсарады.

Артериялық гипертензиясы (АГ) бар пациенттерде амлодипинді тәулігіне 1 рет қабылдау 24 сағат бойы «тұру» және «жату» күйіндегі артериялық қысымның клиникалық маңызды төмендеуін қамтамасыз етеді. Гипертензияға қарсы әсер баяу дамиды, осыған байланысты жедел артериялық гипотензияның дамуы тән емес.

Амлодипиннің жағымсыз метаболизмдік әсері жоқ және липидтер алмасуының көрсеткіштеріне әсер етпейді, қан плазмасының гиполлипидемиялық көрсеткіштерінің өзгеруіне әкелмейді және оны қатар жүретін бронх демікпесі, қант диабеті және подаграсы бар пациенттерде қолдануға болады.

Индапамид

Индапамидті монотерапия режимінде қолданған кезде 24 сағаттық гипертензияға қарсы әсер көрсетілді. Гипертензияға қарсы әсер препаратты ең аз диурездік әсері бар дозаларда қолданғанда көрінеді.

Индапамидтің гипертензияға қарсы белсенділігі ірі артериялардың серпімділік қасиеттерінің жақсаруымен, артериоларлық және жалпы шеткері тамырларға кедергінің төмендеуімен байланысты.

Индапамид сол жақ қарыншаның гипертрофиясын төмендетеді.

Тиазидті және тиазид тәрізді диуретиктер белгілі бір дозада емдік әсердің платосына жетсе, жағымсыз әсерлердің жиілігі препараттың дозасын одан әрі арттырған сайын арта береді. Сондықтан, егер ұсынылған дозаны қабылдаған кезде емдік әсерге қол жеткізілмесе, препараттың дозасын көбейтуге болмайды.

Артериялық гипертензиясы бар пациенттерді қамтитын қысқа, орташа және ұзақ мерзімді зерттеулерде индапамидтің келесідегідей болатыны көрсетілген:

- липидтер алмасуының көрсеткіштеріне, соның ішінде триглицеридтер, холестерин, төмен тығыздықтағы липопротеидтер және жоғары тығыздықтағы липопротеидтер деңгейіне әсер етпейді;

- көмірсулар алмасуының көрсеткіштеріне, оның ішінде қант диабеті бар пациенттерде әсер етпейді.

Периндоприл

Периндоприл кез келген ауырлық дәрежедегі артериялық гипертензияны емдеуде тиімді. Оны қолдану аясында «жату» және «тұру» күйінде систолалық және диастолалық артериялық қысымның (АҚ) төмендеуі байқалады.

Препараттың гипертензияға қарсы әсері бір рет қабылдағаннан кейін көп дегенде 4-6 сағаттан кейін жетеді және 24 сағат бойы сақталады.

Ішке қабылдағаннан кейін 24 сағаттан кейін АӨФ айқын (шамамен 80 %) қалдық тежелуі байқалады.

Емдеуге оң жауап берген пациенттерде АҚ қалыпқа келтіру бір ай ішінде пайда болады және тахикардия дамымай сақталады.

Емдеуді тоқтату «рикошет» әсерінің дамуымен қатар жүрмейді.

Периндоприл тамыр кеңейтетін әсерге ие, ірі артериялардың серпімділігін және кіші

артериялардың тамыр қабырғасының құрылымын қалпына келтіруге көмектеседі, сонымен қатар сол жақ қарыншаның гипертрофиясын азайтады.

Тиазидті диуретиктерді бір мезгілде тағайындау гипертензияға қарсы әсердің ауырлығын арттырады.

Сонымен қатар, АӨФ тежегіштерімен тиазидті диуретиктің біріктірілімі диуретиктерді қабылдау аясында гипокалиемианың даму қаупінің төмендеуіне әкеледі.

Периндоприл / Индапамид

Артериялық гипертензиясы бар пациенттерде, жасына қарамастан, периндоприлді индапамидті біріктіру «тұрған» және «жатқан» күйдегі диастолалық және систолалық АҚ дозаға тәуелді гипертензияға қарсы әсер етеді. Клиникалық зерттеулер жекелеген компоненттермен монотерапиямен салыстырғанда периндоприлмен және индапамидпен біріктірілген емдеу аясында неғұрлым айқын гипертензияға қарсы әсерді көрсетті.

Клиникалық тиімділік және қауіпсіздік

Триплиksam препаратының ауру мен өлім көрсеткіштеріне әсері зерттелмеген.

Амлодипин

Амлодипинді тәулігіне 2,5–10 мг дозада, «бірінші қатардағы» препарат ретінде тәулігіне 10-40 мг дозада АӨФ лизиноприл тежегішін және тәулігіне 12,5–25 мг дозада хлорталидон тиазидті диуретикті қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігі ALLHAT-тың 5 жылдық зерттеуінде (55 жастан асатын 33357 пациенттің қатысуымен) жеңіл немесе орташа дәрежедегі АГ бар және коронарлық асқынулардың қосымша қауіп факторларының кем дегенде біреуі бар пациенттерде зерттелді мысалы: миокард инфарктісі немесе инсульт, зерттеуге енгізілгенге дейін 6 айдан астам уақыт бұрын, немесе атеросклероздық генездің басқа расталған жүрек-қан тамырлары ауруы; 2 типті қант диабеті; жоғары тығыздықтағы липопротеин холестеринінің (ХС -ЖТЛП) концентрациясы 35 мг / дл-ден аз; электрокардиография немесе эхокардиография деректері бойынша сол жақ қарыншаның гипертрофиясы; темекі шегу.

Тиімділікті бағалаудың негізгі критерийі-ЖИА-нан болатын өлім жиілігінің және өлімге әкелмейтін миокард инфарктісінің жиілігінің біріктірілген көрсеткіші. Негізгі бағалау критерийі бойынша амлодипин мен хлорталидон топтары арасында айтарлықтай айырмашылықтар анықталған жоқ. Амлодипин тобындағы жүрек жеткіліксіздігінің даму жиілігі хлорталидон тобына қарағанда айтарлықтай жоғары болды-10,2% және 7,7 %, алайда амлодипин мен хлорталидон тобындағы өлімнің жалпы жиілігі айтарлықтай ерекшеленбеді.

Периндоприл / Индапамид

Артериялық гипертензиясы және сол жақ қарыншалық гипертрофиясы бар пациенттерге жүргізілген зерттеуде (сол жақ қарыншаның массалық индексі еркектерде >120 г/м2 және әйелдерде >100 г/м2) 0,625 мг индапамидпен біріктірілген 2 мг периндоприлді тертбутиламинмен емдеудің тиімділігі (2,5 мг периндоприлді аргининге сәйкес келеді) 10 мг эналаприл монотерапиясымен салыстырғанда 1 жыл бойы күніне бір рет қабылдаған кезде эхокардиография әдісімен бағаланды. Қажет болған жағдайда артериялық қысымның көрсеткіштерін талапқа сай бақылауын бақылауын demeу үшін периндоприл тертбутиламин дозаларын 8 мг-ға дейін (бұл 10 мг периндоприл аргининіне сәйкес келеді) және индапамидті күніне бір рет 2,5 мг-ға дейін немесе эналаприлді күніне бір рет 40 мг-ға дейін титрлеу жүргізілді. Периндоприлді / индапамидті қабылдаған пациенттер тобында эналаприл қабылдаған топтағы 20% - бен салыстырғанда пациенттердің 34% - у дозаны жоғарылату қажет болмады.

Емдеу аяқталғаннан кейін сол жақ қарыншаның массалық индексінің мәні Эналаприл тобымен (-1,1 г/м2) салыстырғанда периндоприл/индапамид тобында (-10,1 г/м2) едәуір төмендеді.

Сол жақ қарыншаның массалық индексінің мәндеріне қатысты ең жақсы әсер периндоприл мен индапамид біріктірілімінің жоғары дозаларын қолдану арқылы қол жеткізілді.

Артериялық қысымның төмендеуіне қатысты топтар арасындағы айырмашылық систолалық қысым және 2,3 мм сын.бағ. үшін диастолалық қысым үшін сәйкесінше-периндоприл/индапамид тобының пайдасына 5,8 мм сын.бағ. болды.

2 типті қант диабеті бар пациенттердің қатысуымен жүргізілген зерттеу плацебомен салыстырғанда периндоприлді/индапамид біріктірілімін қабылдаған пациенттерде макротамырлық (кардиоваскулярлық себептерге байланысты өлім, өлімге әкелмейтін миокард инфарктісі, өлімге әкелмейтін инсульт) және микротамырлық асқынулардың (нефропатия мен көз ауруларының пайда болуы немесе нашарлауы) пайда болу жиілігіне артериялық қысымның төмендеуінің әсерін зерттеді. Стандартты емдеумен салыстырғанда, сондай-ақ модификацияланған босату гликлазидін қабылдағандар, қалыпты мәндер шегінде қандағы глюкоза деңгейін ұстап тұруға бағытталған.

4,3 жылдық емдеуден кейін периндоприл/индапамид біріктірілімін қабылдаған топта макро және микротамырлық асқынулардың салыстырмалы қаупі 9% - ға төмендеді. Артықшылыққа өлудің салыстырмалы қаупін 14% - ға, кардиоваскулярлық себептерге байланысты өлімді 18% - ға және плацебомен салыстырғанда периндоприл/индапамид біріктірілімін алатын пациенттер тобында бүйрек асқынуларының дамуын 21% - ға айтарлықтай төмендету есесінен қол жеткізілді. Артериялық гипертензиясы бар пациенттердің қосалқы тобы плацебомен салыстырғанда периндоприлді/индапамидті біріктірілімді қабылдаған топтағы макро - және микротамырлық асқынулардың біріктірілген жиілігінің салыстырмалы қаупінің 9% - ға айтарлықтай төмендеуін көрсетеді.

Бұл топта плацебо қабылдайтын пациенттермен салыстырғанда периндоприлді/индапамид біріктірілімін қабылдаған пациенттерде өлудің (16% - ға), кардиоваскулярлық себептерге байланысты өлімнің (20% - ға) және бүйрек асқынуларының (20% - ға) даму қаупі айтарлықтай төмендеді.

Гипотензивті емдеудің артықшылықтары қарқынды гликемиялық бақылау аясында қол жеткізілген артықшылықтарға тәуелсіз болды.

Ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің (РААЖ) қос блокадасы

Ангиотензин II (АРА II) рецепторларының антагонистері бар АӨФ тежегіштерін қолданумен біріктірілген емдеудің клиникалық зерттеулерінің деректері бар.

Анамнезінде кардиоваскулярлық немесе цереброваскулярлық ауруы немесе нысаналы-ағзаның расталған зақымдануымен қатар жүретін 2 типті қант диабеті бар пациенттердің қатысуымен клиникалық зерттеулер, сондай-ақ 2 типті қант диабеті және диабеттік нефропатиясы бар пациенттердің қатысуымен зерттеулер жүргізілді.

Зерттеу деректері монотерапиямен емделген пациенттермен салыстырғанда біріктірілген терапиямен емделген пациенттерде гиперкалиемия, жедел бүйрек жеткіліксіздігі және/немесе артериялық гипотензияның даму қаупі артқан кезде бүйрек және/немесе кардиоваскулярлық асқынулардың пайда болуына және өлім көрсеткіштеріне айтарлықтай оң әсерді анықтаған жоқ.

АӨФ және АРА II тежегіштерінің ұқсас топішілік фармакодинамикалық қасиеттерін ескере отырып, бұл нәтижелерді кез келген басқа препараттардың, АӨФ және АРА II тежегіштері кластарының өзара әрекеттесуі үшін күтуге болады.

Сондықтан диабеттік нефропатиясы бар пациенттерде АӨФ және АРА II тежегіштерін бір мезгілде қолдануға болмайды.

2 типті қант диабеті және созылмалы бүйрек ауруы немесе кардиоваскулярлық ауруы бар немесе осы аурулардың біріктірулері бар пациенттерде АӨФ немесе АРА II тежегішімен стандартты емдеуге алискиренді қосудың оң әсерін зерттеу бойынша клиникалық зерттеу деректері бар. Зерттеу жағымсыз нәтижелердің пайда болу қаупінің жоғарылауына байланысты мерзімінен бұрын тоқтатылды. Кардиоваскулярлық өлім мен инсульт плацебо тобымен салыстырғанда алискирен қабылдаған пациенттер тобында жиі

кездеседі.

Кардиоваскулярлық өлім мен инсульт плацебо тобымен салыстырғанда алискирен қабылдаған пациенттер тобында жиі кездеседі. Сондай-ақ, жағымсыз құбылыстар мен ерекше қызығушылық тудыратын жағымсыз құбылыстар (гиперкалиемия, артериялық гипотензия және бүйрек функциясының бұзылуы) плацебо тобына қарағанда алискирен тобында жиі тіркелді.

5.2. Фармакокинетикалық қасиеттері

Трипликсам:

Периндоприл / индапамид және амлодипин біріктірілімін қолдану осы препараттарды бөлек қабылдаумен салыстырғанда олардың фармакокинетикалық сипаттамаларын өзгертпейді.

Амлодипин

Сіңуі

Ішке қабылдағаннан кейін амлодипин асқазан-ішек жолына жақсы сіңеді.

Қан плазмасындағы амлодипин ең жоғары концентрацияға препаратты ішке қабылдағаннан кейін 6-12 сағатта жетеді.

Таралуы

Абсолютті биожетімділігі шамамен 64-80%, таралу көлемі шамамен 21 л/кг. *in vitro* зерттеулерде айналымдағы амлодипиннің шамамен 97,5% қан плазмасы ақуыздарымен байланысты екендігі көрсетілген. Бір мезгілде тамақтану амлодипиннің биожетімділігіне әсер етпейді.

Метаболизм

Амлодипин белсенді емес метаболиттер түзей отырып, бауырда метаболизденеді. бүйрекпен амлодипиннің қабылданған дозасының 10% - ы өзгеріссіз және 60% - метаболиттер түрінде шығарады.

Шығарылуы

Амлодипиннің қан плазмасынан жартылай шығарылуының соңғы кезеңі ($T_{1/2}$) 35-50 сағ кұрайды, бұл препаратты күніне 1 рет қабылдауға мүмкіндік береді.

Пациенттердің арнайы топтары

Егде жастағы пациенттерде амлодипин клиренсінің баяулауы байқалады, бұл «концентрация-уақыт» қисығы астындағы аймақтың (AUC) және $T_{1/2}$ ұлғаюына әкеледі. Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі (СЖЖ) бар пациенттерде AUC және $T_{1/2}$ жоғарылауы белгілі бір жас тобы үшін болжамды мәнге сәйкес келеді.

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде амлодипинді қолдану туралы деректер шектеулі. Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде $T_{1/2}$ және AUC шамамен 40-60% жоғарылауына әкелетін амлодипин клиренсінің төмендеуі байқалады.

Индапамид

Сіңуі

Индапамид асқазан-ішек жолында тез және толық сіңеді.

Индапамидтің қан плазмасындағы ең жоғары концентрациясы ішке қабылдағаннан кейін 1 сағаттан кейін байқалады.

Таралуы

Қан плазмасы ақуыздарымен байланыс - 79 %.

Метаболизм және шығарылуы

Жартылай шығарылу кезеңі 14-24 сағатты құрайды (орташа – 18 сағат). Препаратты қайта қабылдаған кезде оның жинақталуы байқалмайды.

Индапамид белсенді емес метаболиттер түрінде, негізінен бүйрек арқылы (енгізілген дозаның 70%) және ішек арқылы (22%) шығарылады.

Пациенттердің арнайы топтары

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде индапамидтің фармакокинетикасы өзгермейді.

Периндоприл

Сіңуі

Периндоприлді ішке қабылдаған кезде асқазан-ішек жолында тез сіңеді, қан плазмасындағы ең жоғары концентрацияға (C_{max}) 1 сағаттан кейін жетеді (периндоприлдің белсенді метаболиті-периндоприлат). Қан плазмасынан периндоприлдің жартылай шығарылу кезеңі ($T_{1/2}$) 1 сағатты құрайды. Тамақтану биожетімділікке әсер ете отырып, периндоприлдің периндоприлге айналуын баяулатады. Сондықтан препаратты күніне 1 рет, таңертең тамақтанар алдында қабылдау керек.

Таралуы

Бос периндоприлаттың таралу көлемі шамамен 0,2 л/кг құрайды. Периндоприлаттың қан плазмасы ақуыздарымен, негізінен АӨФ-мен байланысы шамамен 20% құрайды және дозаға тәуелді сиптақа ие.

Метаболизм

Периндоприл продәрі болып табылады. Периндоприлдің ішке қабылданған жалпы мөлшерінің шамамен 27% - ы белсенді периндоприлат метаболиті түрінде қанға түседі. Периндоприлаттан басқа фармакологиялық белсенділігі жоқ тағы 5 метаболит түзіледі. Қан плазмасындағы периндоприлат ең жоғары концентрацияға ішке қабылдағаннан кейін 3-4 сағаттан кейін жетеді.

Шығарылуы

Периндоприлат организмнен бүйрек арқылы шығарылады. Еркін фракцияның соңғы $T_{1/2}$ шамамен 17 сағатты құрайды, сондықтан тепе-теңдік күйіне 4 күн ішінде қол жеткізіледі.

Қан плазмасындағы периндоприл концентрациясының оның дозасына сызықтық тәуелділігі бар.

Пациенттердің арнайы топтары

- Егде жас

Периндоприлаттың шығарылуы қартайған жаста, сондай-ақ жүрек және бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде баяулайды.

- Бүйрек жеткіліксіздігі

Дозаны таңдау бүйрек жеткіліксіздігінің ауырлығын ескере отырып жүргізілуі керек (қан плазмасындағы креатинин клиренсі).

- Диализ

Периндоприлаттың диализ клиренсі 70 мл/мин құрайды.

- Бауыр циррозы

Бауыр циррозы бар пациенттерде периндоприлдің фармакокинетикасы бұзылған: оның бауыр клиренсі 2 есе азаяды. Дегенмен, дозаны түзетуді қажет етпейтін түзілетін периндоприлат мөлшері азаймайды. (4.2 және 4.4 бөлімдерді қараңыз).

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Периндоприл:

Созылмалы пероральді уыттылықты зерттеуде (егеукұйрықтар мен маймылдар) нысаналы-ағза қайтымды зақымдануы бар бүйрек болып табылады.

Мутагендік *in vitro* немесе *in vivo* зерттеулерде байқалмады.

Репродуктивті уыттылықты зерттеу (егеукұйрықтар, тышқандар, қояндар және маймылдар) эмбриоуыттылық немесе тератогенділік белгілерін анықтаған жоқ. Алайда, ангиотензинөзгертуші ферменттің тежегіштері класс ретінде ұрықтың өліміне және кеміргіштер мен қояндарда туа біткен салдарға әкеле отырып, ұрықтың кеш дамуына жағымсыз әсер ететінін көрсетті: бүйректің зақымдануы және пери - және постнатальды өлімнің жоғарылауы байқалды. Аталық, аналық егеукұйрықтарда да фертильділік бұзылған жоқ.

Ұзақ мерзімді зерттеулерде егеукұйрықтар мен тышқандарда канцерогенділік байқалмады.

Индапамид:

Жануарлардың әртүрлі түрлеріне пероральді енгізілетін ең жоғары дозалар (емдеу дозасынан 40-8000 есе) индапамидтің несеп айдайтын қасиеттерді күшейткенін көрсетті. Вена ішіне немесе құрсақішіне енгізілген индапамидтің жедел уыттылығын зерттеу кезінде уланудың негізгі симптомдары индапамидтің фармакологиялық әсерімен, яғни брадикардия және шеткері вазодилатациямен байланысты болды.

Индапамид мутагендік және канцерогендік қасиеттерге теріс нәтиже берді.

Репродуктивті уыттылықты зерттеу егеукұйрықтарда, тышқандарда және қояндарда эмбриоуытты немесе тератогендік әсерді анықтаған жоқ.

Фертильділік егеукұйрықтардың аналығында да, аталығында да бұзылған жоқ.

Периндоприл / индапамид:

Периндоприл / индапамид біріктірілімдері оның компоненттеріне қарағанда біршама уыттылыққа ие. Бүйрек көріністері егеукұйрықтарда күшеймейтін секілді. Алайда, біріктірілім иттерде асқазан-ішек жолдарының уыттылығын тудырады, ал егеукұйрықтарда аналықта уытты әсер күшейеді (периндоприлмен салыстырғанда).

Дегенмен, бұл жағымсыз әсерлер қолданылатын емдеу дозаларымен салыстырғанда өте байқалатын қауіпсіздік қорына сәйкес келетін дозалар деңгейінде көрінеді.

Периндоприлмен және индапамидпен бөлек жүргізілген клиникаға дейінгі зерттеулер геноуытты, канцерогендік немесе тератогендік потенциалды анықтаған жоқ.

Амлодипин:

Егеукұйрықтар мен тышқандардағы репродуктивті зерттеулер босанудың кешігуін, босану ұзақтығының ұзаруын және мг/кг-ға есептегенде адам үшін ұсынылатын ең жоғары дозадан шамамен 50 есе көп дозада төлдерінің өміршеңдігінің төмендеуін көрсетті.

Амлодипин енгізілген егеукұйрықтардың фертильділігіне тәулігіне 10 мг/кг-ға дейінгі дозада (1 мг/м²-ге 10 мг адам үшін ұсынылатын ең жоғары дозадан 8 есе* жоғары) әсер етілмеді (еркектер 64 күн ішінде және әйелдер жұптасудан 14 күн бұрын). Еркек егеукұйрықтарды амлодипин безилатымен 30 күн бойы емдеген тағы бір егеукұйрық зерттеуінде плазмадағы фолликулды ынталандыратын гормон мен тестостерон деңгейінің төмендеуі, сондай-ақ сперматозоидтардың тығыздығы мен сперматозоидтар санының төмендеуі анықталды. Жетілген Сперматидтер мен сертоли жасушаларының саны.

Тәулігіне 0,5, 1,25 және 2,5 мг/кг/тәуліктік дозаны қамтамасыз ету үшін есептелген концентрацияда екі жыл бойы тамақпен амлодипин қабылдаған егеукұйрықтар мен тышқандар канцерогенділік белгілерін көрсетпеді. Ең жоғары доза (тышқандар үшін

тышқандар үшін мг/м2 және егеуқұйрықтар үшін екі есе* шаққанда ұсынылатын ең жоғары клиникалық 10 мг дозаға ұқсас) егеуқұйрықтар үшін емес тышқандар үшін ең жоғары жағымды дозаға жақын болды.

Мутагендік зерттеулер гендік немесе хромосомалық деңгейде есірткіге байланысты әсерлерді анықтаған жоқ.

* Пациенттің салмағы 50 кг болған кезде

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1. Қосымша заттар тізімі

Кальций карбонаты + желатинделген жүгері крахмалы

Микрокристалды целлюлоза

Натрий кроскармеллозасы

Магний стеараты

Коллоидты кремнийдің қостотығы

Желатинделген крахмал

Үлбірлі қабық:

Глицерин

Гипромеллоза

Магний стеараты

Макрогол-6000

Титанның қостотығы

6.2. Үйлесімсіздік

Қатысты емес

6.3 Жарамылық мерзімі

3 жыл

6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары

30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

«Сервье (Ирландия) Индастриз Лтд» өндірілген, Ирландия

30 таблеткадан дозатормен және құрамында ылғал сіңіретін гель (силикагель) бар тығынмен жабдықталған полипропилен құтыда.

1 құтыдан бірінші ашылуы бақыланатын картон қорапшадағы қосымша парақпен бірге.

«Сервье (Ирландия) Индастриз Лтд» өндірілген, Ирландия және «СЕРВЬЕ РУС» ЖШҚ өлшеп, орау (орау), Ресей:

30 таблеткадан дозатормен және құрамында ылғал сіңіретін гель (силикагель) бар тығынмен жабдықталған полипропилен құтыда.

30 таблеткасы бар 1 құтыдан бірінші ашылуы бақыланатын картон қорапшадағы қосымша парақпен бірге

«СЕРВЬЕ РУС» ЖШҚ өндірілген, Ресей

30 таблеткадан дозатормен және құрамында ылғал сіңіретін гель (силикагель) бар тығынмен жабдықталған полипропилен құтыда.

1 құтыдан бірінші ашылуы бақыланатын картон қорапшадағы қосымша парақпен бірге.

Стационарларға арналған қаптама: 30 таблеткадан дозатормен және құрамында ылғал сіңіретін гель (силикагель) бар *тығынмен* жабдықталған полипропилен құтыда.

3 құтыдан бірінші ашылуы бақыланатын картон қорапшадағы тиісті қосымша парақпен бірге

Қаптаманың барлық түрлері өткізу үшін қол жетімді бола бермейді

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданғаннан немесе онымен жұмыс істеген соң алынған қалдықтарды жойған кездегі айрықша сақтық шаралары

Утилизациялаудың ерекше талаптары жоқ.

Барлық қалған дәрілік препарат пен қалдықтарды белгіленген тәртіпте жою керек.

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Сервье зертханалары, Франция/ Les Laboratoires Servier, France

92284 Франция, Сюрен Седекс, Карно көш, 50 / 50, rue Carnot, 92284 Suresnes Cedex, France

7.1. Тіркеу куәлігі ұстаушысының өкілі

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жіберуге болады:

Ресей Федерациясы

«Сервье» АҚ

Мекенжайы: 125196, Мәскеу қ., Лесная көш., 7 үй, 7/8/9 қабат

Тел.: +7 (495) 93707 00

Факс: +7 (495) 937 07 01

Эл. пошта: servier.russia@servier.com

Қазақстан Республикасы және Қырғыз Республикасы

«Сервье Казахстан» ЖШС

Мекенжайы: 050020, Алматы қ., Достық даңғылы, 310 Г

Тел.: +7 (727) 386 76 62

Эл. пошта: kazadinfo@servier.com

Беларусь Республикасы

«Les Laboratoires Servier» УАО (Франция Республикасы) Беларусь Республикасындағы өкілдігі

Мекенжайы: 220030, Минск қ., Мясников көш, 70, оф. 303

Тел.: +375 (17) 306 54 55/56

Эл. пошта: officeBY@servier.com

Армения Республикасы

«Лаборатории Сервье» Өкілдігі

Мекенжайы: 0002, Ереван, Кентрон, Амирян көшесі, 15, 100 дүкен

Тел.: +374 (10) 50 50 74

Эл. пошта: mariam.antonyan@servier.com

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН КҮНІ (ТІРКЕЛГЕНІН, ҚАЙТА ТІРКЕЛГЕНІН РАСТАУ)

Бірінші тіркеу күні:

10. МӘТІНІ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Триплиksam дәрілік препаратының жалпы сипаттамасы Еуразиялық экономикалық одақтың ақпараттық порталында <http://www.eurasiancommission.org>. «Интернет» ақпараттық - коммуникациялық желісінде қолжетімді

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Трипликсам, 5 мг + 1,25 мг + 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Трипликсам, 10 мг + 1,25 мг + 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Трипликсам, 5 мг + 2,5 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Трипликсам, 10 мг + 2,5 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: амлодипин + индапамид + периндоприл.

Трипликсам, 5 мг + 1,25 мг + 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит амлодипина безилат 6,935 мг, соответствует амлодипину 5,0 мг, индапамида 1,25 мг и периндоприла аргинина 5,0 мг, соответствует периндоприлу 3,395 мг.

Трипликсам, 10 мг + 1,25 мг + 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит амлодипина безилат 13,87 мг, соответствует амлодипину 10,0 мг, индапамида 1,25 мг и периндоприла аргинина 5,0 мг, соответствует периндоприлу 3,395 мг.

Трипликсам, 5 мг + 2,5 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит амлодипина безилат 6,935 мг, соответствует амлодипину 5,0 мг, индапамида 2,5 мг и периндоприла аргинина 10,0 мг, соответствует периндоприлу 6,79 мг.

Трипликсам, 10 мг + 2,5 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит амлодипина безилат 13,87 мг, соответствует амлодипину 10,0 мг, индапамида 2,5 мг и периндоприла аргинина 10,0 мг, соответствует периндоприлу 6,79 мг.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Трипликсам, 5 мг + 1,25 мг + 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые двояковыпуклые таблетки белого цвета, с гравировкой  на одной стороне и логотипом компании  – на другой.

Трипликсам, 10 мг + 1,25 мг + 5 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые двояковыпуклые таблетки белого цвета, с гравировкой  на одной стороне и логотипом компании  – на другой.

Трипликсам, 5 мг + 2,5 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые двояковыпуклые таблетки белого цвета, с гравировкой  на одной стороне и логотипом компании  – на другой.

Трипликсам, 10 мг + 2,5 мг + 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Продолговатые двояковыпуклые таблетки белого цвета, с гравировкой  на одной стороне и логотипом компании  – на другой.

КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Показания к применению

Препарат Трипликсам применяется для лечения взрослых пациентов. В качестве терапии у пациентов с артериальной гипертензией при снижении артериального давления (АД) на фоне приема амлодипина, индапамида и периндоприла в тех же дозах.

Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

По 1 таблетке 1 раз в сутки.

Доза препарата Трипликсам подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов. Максимальная суточная доза – 1 таблетка в дозировке 10,0 мг + 2,5 мг + 10,0 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек (см. разделы 4.3 и 4.4)

Трипликсам противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин). Пациентам с умеренным нарушением функции почек (КК 30–60 мл/мин) Трипликсам противопоказан в дозировках 5,0 мг + 2,5 мг + 10,0 мг и 10,0 мг + 2,5 мг + 10,0 мг. Рекомендуется начинать терапию с подбора доз монокомпонентов.

Постоянное медицинское наблюдение должно включать в себя регулярный контроль концентрации креатинина и калия в плазме крови.

Совместное применение с алискиреном противопоказано у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. раздел 4.3).

Пациенты с нарушением функции печени (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.2)

Пациентам с тяжелым нарушением функции печени Трипликсам противопоказан.

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени препарат Трипликсам должен назначаться с осторожностью, так как однозначные рекомендации по дозировке амлодипина для данной группы пациентов не установлены.

Пациенты пожилого возраста (см. раздел 4.4)

Выведение периндоприлата у пациентов пожилого возраста замедлено (см. раздел 5.2). Терапия должна проводиться с учетом функции почек (см. раздел 4.3).

Пациенты детского возраста

В настоящее время нет данных по безопасности и эффективности применения препарата Трипликсам у детей и подростков.

Способ применения

Внутрь, предпочтительно утром перед приемом пищи. Рекомендуется проглотить таблетку целиком, не разжевывая и не измельчая, запивая стаканом воды.

Противопоказания

- гиперчувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, индапамиду, другим производным сульфонамида, периндоприлу, другим ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- пациенты, находящиеся на гемодиализе;
- нелеченая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- тяжелое нарушение функции почек (КК менее 30 мл/мин);
- умеренное нарушение функции почек (КК менее 60 мл/мин) для дозировки комбинации индапамид/периндоприл 2,5 мг/10 мг (т.е. Трипликсам 5 мг + 2,5 мг + 10 мг и Трипликсам 10 мг + 2,5 мг + 10 мг);
- ангионевротический отек (отек Квинке) на фоне приема ингибиторов АПФ в анамнезе (см. раздел 4.4);
- наследственный/идиопатический ангионевротический отек;
- беременность (см. разделы 4.4 и 4.6);
- печеночная энцефалопатия;
- тяжелое нарушение функции печени;
- гипокалиемия;
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.);
- шок (включая кардиогенный);

- обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, клинически значимый стеноз устья аорты);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда;
- совместное применение с алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. разделы 4.5 и 5.1);
- совместное применение с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II) у пациентов с диабетической нефропатией;
- совместное применение с комбинацией валсартан + сакубитрил. Препарат Трипликсам нельзя принимать ранее, чем через 36 ч после применения последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. также разделы 4.4 и 4.5);
- экстракорпоральная терапия, приводящая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. также раздел 4.5);
- выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. также раздел 4.4);
- совместное применение с препаратами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»;
- совместное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT;
- совместное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития, у пациентов с повышенным содержанием калия в плазме крови.

Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Наличие только одной функционирующей почки, нарушения водно-электролитного баланса, системные заболевания соединительной ткани, терапия иммуносупрессорами, аллопуринолом, прокаинамидом (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), острый инфаркт миокарда (и в течение 1 месяца после инфаркта миокарда), синдром слабости синусового узла (выраженная тахи- и брадикардия), при одновременном назначении с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4, легкое и умеренное нарушение функции почек, угнетение костномозгового кроветворения, сниженный объем циркулирующей крови (прием диуретиков, диета с ограничением поваренной соли, рвота, диарея, гемодиализ), гиперурикемия (особенно сопровождающаяся подагрой и уратным нефролитиазом), совместное применение дантролена, эстрамустина, лабильность артериального давления, перед процедурой афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с помощью декстрана сульфата, состояние после трансплантации почки, пациенты негроидной расы, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность (III и IV функциональный класс по классификации NYHA), одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов

калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и лития, хирургическое вмешательство/общая анестезия, гемодиализ с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®), одновременное проведение десенсибилизирующей терапии аллергенами (например, ядом перепончатокрылых), аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, пожилой возраст.

Все меры предосторожности, связанные с приемом отдельных компонентов препарата, следует учитывать при применении их фиксированной комбинации в составе препарата Триплиksam.

Амлодипин

Хроническая сердечная недостаточность

Лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью следует проводить с осторожностью.

При применении амлодипина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по классификации NYHA возможно развитие отека легких. Блокаторы «медленных» кальциевых каналов, включая амлодипин, необходимо с осторожностью применять у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в связи с возможным увеличением риска сердечно-сосудистых событий и смертности.

У пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации NYHA) лечение должно начинаться с более низких доз и под тщательным врачебным контролем.

Пациенты с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца не должны прекращать прием бета-адреноблокаторов: ингибитор АПФ должен использоваться совместно с бета-адреноблокаторами.

Гипертонический криз

Эффективность и безопасность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

Индапамид

Печеночная энцефалопатия

При наличии нарушений функции печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести, особенно в случае электролитного дисбаланса, к развитию

печеночной энцефалопатии, которая может прогрессировать до печеночной комы. В данном случае следует немедленно прекратить прием диуретика.

Фоточувствительность

На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакции фоточувствительности (см. раздел 4.8). В случае развития реакции фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфонамиды или производные сульфонамида могут вызывать идиосинкразические реакции, приводящие к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, кратковременной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают снижение остроты зрения или боль в глазах, которые возникают, как правило, в течение нескольких часов или недель после начала приема лекарственного препарата. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. Лечение заключается, в первую очередь, в как можно более быстром прекращении применения препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут быть аллергические реакции на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Содержание ионов кальция в плазме крови

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками и приводить к незначительному и временному повышению содержания ионов кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. В таких случаях следует отменить прием диуретических средств и провести исследование функции паращитовидных желез (см. раздел 4.8).

Магний в плазме крови

Было показано, что тиазиды и тиазидоподобные диуретики, включая индапамид, увеличивают экскрецию магния с мочой, что может привести к гипوماгнемии (см. разделы 4.5 и 4.8).

Мочевая кислота

У пациентов с повышенной концентрацией мочевой кислоты в плазме крови на фоне терапии может увеличиваться частота приступов подагры.

Периндоприл

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и пищевые добавки

Не рекомендуется одновременное назначение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и пищевых добавок (см. раздел 4.5).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные об увеличении риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность) при одновременном применении ингибиторов АПФ с АРА II или алискиреном. Поэтому двойная блокада РААС в результате сочетания ингибитора АПФ с АРА II или алискиреном не рекомендуется (см. разделы 4.5 и 5.1). Если двойная блокада необходима, то это должно выполняться под строгим контролем специалиста при регулярном контроле функции почек, уровня электролитов в плазме крови и АД.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

Имеются сообщения о развитии нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии на фоне приема ингибиторов АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. С особой осторожностью следует применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, или при их сочетании, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек.

У некоторых из этих пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать лейкоциты в крови, и пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка) (см. раздел 4.8).

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возрастает риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности (см. раздел 4.3). Применение диуретиков может быть дополнительным фактором риска. Ухудшение функции почек может наблюдаться уже при незначительном изменении концентрации креатинина в сыворотке крови, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

При приеме ингибиторов АПФ, в том числе и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани. Это может произойти в любой период терапии. При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения симптомов могут применяться антигистаминные средства.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовой щели или гортани может привести к обструкции дыхательных путей, в этом случае немедленно должна быть проведена интенсивная терапия. При появлении таких симптомов следует немедленно ввести раствор эпинефрина (адреналина) 1:1000 (0,3–0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

У пациентов негроидной расы отмечалась более высокая частота развития ангионевротического отека на фоне приема ингибиторов АПФ по сравнению с другими расами.

У пациентов с отеком Квинке в анамнезе, не связанным с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препарата (см. раздел 4.3).

Имеются сообщения о редких случаях развития ангионевротического отека кишечника на фоне терапии ингибиторами АПФ. При этом у пациентов отмечалась боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии брюшной области, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства. Симптомы проходили после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

В связи с повышенным риском развития ангионевротического отека (см. раздел 4.3) противопоказано совместное применение периндоприла с комбинацией валсартан + сакубитрил. Применение комбинации валсартан + сакубитрил возможно не раньше чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Если терапия комбинацией валсартан + сакубитрил прекращена, применение периндоприла нельзя начинать ранее чем через 36 часов после приема последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3 и 4.5).

Совместное применение ингибиторов АПФ с ингибиторами неприлизина (например, рацекадотрилом), ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и глиптинами (например, линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином) может привести к повышенному риску развития ангионевротического отека (например, отеку дыхательных путей или языка, с нарушением дыхания или без него) (см. раздел 4.5). Следует соблюдать осторожность при назначении рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса) и глиптинов (например, линаглиптина, саксаглиптина, ситаглиптина, вилдаглиптина) у пациентов, уже принимающих ингибитор АПФ.

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом или склонностью к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации, а также следует избегать назначения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Однако анафилактоидной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 часа до начала процедуры десенсибилизации.

Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекращать терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза.

Гемодиализ

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®) были отмечены анафилактоидные реакции. Поэтому желательно использовать мембрану другого типа или применять антигипертензивное средство другой фармакотерапевтической группы.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не восприимчивы к антигипертензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании ренин-ангиотензиновой системы. Таким образом, применение данного препарата у таких пациентов не рекомендуется.

Беременность

Противопоказан прием ингибиторов АПФ во время беременности. Пациенткам, планирующим беременность, следует перейти на другие виды антигипертензивной терапии с установленным профилем безопасности при приеме во время беременности. При подтверждении беременности прием ингибиторов АПФ следует немедленно прекратить и в случае необходимости начать альтернативную антигипертензивную терапию (см. разделы 4.3 и 4.6).

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой кашель. Кашель длительно сохраняется на фоне приема препаратов этой группы и исчезает после их отмены. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможном ятрогенном характере этого симптома. Если врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, можно рассмотреть возможность продолжения приема препарата.

Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выносящего тракта левого желудочка.

Этнические различия

Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, очевидно, оказывает менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у пациентов с артериальной гипертензией негроидной расы чаще отмечается низкая активность ренина.

Хирургическое вмешательство/Общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к выраженному снижению АД, особенно при использовании средств для общей анестезии, оказывающих антигипертензивное действие.

Рекомендуется по возможности прекратить прием ингибиторов АПФ длительного действия, в том числе периндоприла, за одни сутки до хирургического вмешательства.

Пациенты с реноваскулярной гипертензией

Методом лечения реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Тем не менее, использование ингибиторов АПФ может быть полезен у пациентов, как ожидающих хирургического вмешательства, так и в том случае, когда проведение хирургического вмешательства невозможно.

При применении препарата Триплиksam® у пациентов с имеющимся или с предполагаемым стенозом почечной артерии, лечение следует начинать в условиях стационара с низких доз при постоянном контроле функции почек и уровня калия в крови, так как у таких пациентов может развиваться функциональная почечная недостаточность, которая исчезает при прекращении терапии.

Атеросклероз

Риск артериальной гипотензии существует у всех пациентов, однако особую осторожность следует соблюдать у пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью мозгового кровообращения. У таких пациентов лечение следует начинать с низких доз препарата.

Периндоприл/индапамид

Препараты лития

Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

Наличие исходной гипонатриемии связано с риском внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии). Поэтому следует проводить систематическую оценку клинических признаков обезвоживания и снижения содержания электролитов в плазме крови, например, после диареи или

рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови.

При выраженной артериальной гипотензии может потребоваться внутривенное введение

0,9 % раствора натрия хлорида.

Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления ОЦК и АД можно возобновить терапию, используя низкие дозы комбинации, либо использовать компоненты препарата в режиме монотерапии.

Гипонатриемия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами, поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Более частый контроль содержания ионов натрия показан пациентам пожилого возраста и пациентам с циррозом печени (см. разделы 4.8 и 4.9).

Терапия любыми мочегонными препаратами может вызвать гипонатриемию, иногда с очень серьезными последствиями.

Гипонатриемия с гиповолемией может быть причиной обезвоживания и ортостатической гипотензии. Одновременная потеря ионов хлора может привести к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу: частота и степень этого эффекта незначительны.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом 1 типа (опасность спонтанного увеличения содержания ионов калия) лечение должно начинаться с более низких доз и под тщательным медицинским контролем.

При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходим регулярный контроль концентрации глюкозы в плазме крови. Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии.

Амлодипин/периндоприл

Печеночная недостаточность

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха с прогрессированием до фульминантного некроза печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или

значительного повышения активности «печеночных» ферментов у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, следует прекратить прием ингибитора АПФ и обратиться к врачу (см. раздел 4.8).

У пациентов с нарушением функции печени $T_{1/2}$ и AUC амлодипина увеличивается. Прием амлодипина необходимо начать с наиболее низких доз и соблюдать меры предосторожности как в начале лечения, так и при увеличении дозы. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью повышать дозу следует постепенно, обеспечивая тщательный мониторинг клинического состояния.

Не проводилось исследований препарата Трипликсам у пациентов с печеночной недостаточностью. Учитывая влияние каждого компонента, входящего в состав препарата, по отдельности, препарат Трипликсам противопоказан пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности, а также требует особой осторожности при назначении пациентам с умеренной и легкой степенью печеночной недостаточности.

Амлодипин/индапамид/периндоприл

Нарушение функции почек

Препарат противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции почек (КК менее 30 мл/мин) (см. раздел 4.3).

У пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30–60 мл/мин) противопоказано применение препарата Трипликсам в дозировках, содержащих 2,5 мг индапамида и 10 мг периндоприла (т.е. дозировки препарата Трипликсам 5 мг + 2,5 мг + 10 мг и 10 мг + 2,5 мг + 10 мг).

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности на фоне терапии. В этом случае лечение препаратом следует прекратить с дальнейшей возможностью возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы препарата, либо использовать компоненты препарата в режиме монотерапии.

Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания ионов калия и креатинина в сыворотке крови – через 2 недели после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 месяца. Почечная недостаточность чаще возникает у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или исходным нарушением функции почек, в том числе, при стенозе почечной артерии.

Препарат Трипликсам не рекомендован пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки.

Существует риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (при наличии хронической сердечной недостаточности, обезвоживания и снижения содержания электролитов в плазме крови, и т.д.): при некоторых патологических состоя-

ниях может отмечаться значительная активация РААС, особенно при выраженной гиповолемии и снижении содержания электролитов плазмы крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков), у пациентов с исходно низким АД, стенозом почечной артерии (в том числе, двусторонним), хронической сердечной недостаточностью или циррозом печени с отеками и асцитом.

Блокада РААС ингибиторами АПФ может сопровождаться резким снижением АД и/или повышением концентрации креатинина в плазме крови, свидетельствующим о развитии функциональной почечной недостаточности. Эти явления чаще наблюдаются при приеме первой дозы препарата или в течение первых двух недель терапии. Иногда эти состояния развиваются остро и время их начала может варьировать. В таких случаях возобновлять терапию рекомендуется начиная с более низких доз, постепенно их увеличивая. У пациентов с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (концентрация креатинина в плазме крови у взрослых пациентов ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л). У пациентов пожилого возраста уровень креатинина следует оценивать с учетом возраста, массы тела и пола.

В начале лечения диуретиками у пациентов из-за гиповолемии и гипонатриемии может наблюдаться временное снижение скорости клубочковой фильтрации и повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность не опасна для пациентов с неизменной функцией почек, однако у пациентов с исходной почечной недостаточностью ее выраженность может усилиться.

Пациенты с почечной недостаточностью могут принимать амлодипин в стандартных дозах.

Изменения плазменных концентраций амлодипина не коррелируют со степенью нарушения функции почек.

Специальных исследований по применению препарата Трипликсам при почечной дисфункции не проводилось. При применении препарата Трипликсам при нарушении функции почек, следует учитывать эффекты, отмеченные при приеме отдельных компонентов препарата.

Содержание ионов калия в плазме крови

Совместная терапия индапамидом, периндоприлом и амлодипином не предотвращает развитие гипокалиемии, в особенности у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае применения других антигипертензивных средств в комбинации с диуретиком, необходим регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови.

Гиперкалиемию может развиваться у некоторых пациентов во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе и периндоприлом. Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, поскольку они ингибируют высвобождение альдостерона. Данный эффект обычно не имеет клинического значения у пациентов с нормальной функцией почек. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, ухудшение функции почек, пожилой возраст (> 70 лет), сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также применение других средств, способствующих повышению содержания ионов калия в плазме крови (например, гепарин, ко-тримоксазол, т.е. комбинация триметоприм + сульфаметоксазол) и особенно антагонистов альдостерона или АРА II. Применение пищевых добавок/препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемию может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям ритма сердца. Калийсберегающие диуретики и АРА II следует применять с осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, также следует контролировать уровень калия в сыворотке крови и функцию почек. Если необходим комбинированный прием указанных выше средств, лечение должно проводиться с осторожностью, на фоне регулярного контроля содержания ионов калия в сыворотке крови (см. раздел 4.5).

Терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками связана с риском развития гипокалиемии. Гипокалиемию может вызвать мышечные расстройства. Сообщалось о случаях рабдомиолиза, в основном на фоне тяжелой гипокалиемии. Необходимо избегать гипокалиемии (менее $3,4$ ммоль/л) у следующих категорий пациентов из группы высокого риска: пациентов пожилого возраста и/или истощенных пациентов (даже если они не получают сочетанную медикаментозную терапию), пациентов с циррозом печени с отеками и асцитом, пациентов с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью. Гипокалиемию у этих пациентов усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмии.

К группе риска также относятся пациенты с удлинением интервала QT, при этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств.

Гипокалиемию, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений ритма сердца, в частности, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может быть фатальной. Во всех описанных выше случаях необходим регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови. Первое измерение содержания ионов калия необходимо провести в течение первой недели после начала терапии.

При выявлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение.

Гипокалиемию, выявленную в сочетании с низкой концентрацией магния в сыворотке крови, может быть резистентной к лечению, если не скорректировать содержание магния в сыворотке крови.

Пациенты пожилого возраста

Перед началом приема препарата необходимо оценить функциональную активность почек и содержание ионов калия в плазме крови. В начале терапии дозу препарата подбирают, учитывая степень снижения АД, особенно в случае снижения объема циркулирующей крови (ОЦК) и потери электролитов. Подобные меры позволяют избежать резкого снижения АД.

У пожилых пациентов увеличение дозы следует проводить с осторожностью (см. разделы 4.2 и 5.2).

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть по сути не содержит натрия.

Спортсмены

При назначении препарата спортсменам следует учитывать, что препарат содержит действующее вещество (индапамид), которое может давать положительную реакцию при допинг-тестах.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в результате одновременного приема ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных реакций, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушение функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС (см. разделы 4.3, 4.4 и 5.1).

Лекарственные препараты, повышающие риск развития ангионевротического отека

Совместное применение ингибиторов АПФ с комбинацией валсартан + сакубитрил противопоказано, так как это увеличивает риск ангионевротического отека (см. разделы 4.3 и 4.4). Применение комбинации валсартан + сакубитрил возможно не ранее

чем через 36 часов после применения последней дозы периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее чем через 36 часов после применения последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы 4.3 и 4.4).

Совместное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и глиптинами (например, линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином) может привести к повышению риска ангионевротического отека (см. раздел 4.4).

Препараты, вызывающие гиперкалиемию

Несмотря на то, что уровень калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, принимающих препарат Трипликсам, может возникнуть гиперкалиемию. Некоторые препараты могут повышать риск развития гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), ингибиторы АПФ, АРА II, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гепарины, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм и ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), поскольку триметоприм, как известно, действует как калийсберегающий диуретик амилорид. Одновременное применение препарата Трипликсам с этими средствами повышает риск развития гиперкалиемии. Поэтому совместное применение препарата Трипликсам с вышеперечисленными препаратами не рекомендуется. Если необходимо совместное применение, их следует применять с осторожностью и с частым контролем уровня калия в сыворотке крови.

Противопоказанные сочетания лекарственных средств (см. раздел 4.3)

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен

Совместное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренным или тяжелым нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела), так как возрастает риск возникновения гиперкалиемии, ухудшения функции почек, повышения частоты сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой смертности.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II

Совместное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел 4.3).

Экстракорпоральные методы лечения

Экстракорпоральные методы лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с некоторыми высокопроточными мембранами (например, полиакрилонитриловые мембраны) и

аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстрана сульфата противопоказаны из-за повышенного риска развития тяжелых анафилактикоидных реакций (см. раздел 4.3). Если такое лечение необходимо, следует рассмотреть возможность использования другого типа диализной мембраны или применения другого класса антигипертензивных препаратов.

Нерекомендуемые сочетания лекарственных средств

Действующее вещество	Лекарственный препарат, с которым установлено взаимодействие	Описание механизма взаимодействия
Амлодипин	Дантролен (внутривенное введение)	У лабораторных животных были отмечены случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и коллапсом на фоне применения верапамила и внутривенного введения дантролена, сопровождавшиеся гиперкалиемией. Вследствие риска развития гиперкалиемии следует исключить одновременный прием блокаторов «медленных» кальциевых каналов, в том числе амлодипина, у пациентов, подверженных злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.
	Грейпфрут или грейпфрутовый сок	Одновременный прием амлодипина и употребление грейпфрутов или грейпфрутового сока не рекомендуется в связи с возможным повышением биодоступности амлодипина у некоторых пациентов, что, в свою очередь, может привести к усилению эффектов снижения АД.
Периндоприл	Алискирен	У пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м ² площади поверхности тела), возможно повышение риска гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (см. раздел 4.4).
	Совместная терапия с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина	В литературе сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, хронической сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременная терапия ингибитором АПФ и АРА II связана с более высокой частотой развития гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II) должна быть ограничена отдельными случаями с тщательным

		мониторингом функции почек, содержания калия и АД (см. раздел 4.4).
	Эстрамустин	Совместное применение может привести к повышению риска побочных эффектов, таких как ангионевротический отек.
	Калийсберегающие диуретики (такие как триамтерен, амилорид), соли калия	Гиперкалиемия (с возможным летальным исходом), особенно при нарушении функции почек (дополнительные эффекты, связанные с гиперкалиемией). Сочетание периндоприла с вышеупомянутыми лекарственными препаратами не рекомендуется (см. раздел 4.4). Если, тем не менее, одновременное применение показано, их следует применять, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя содержание калия в сыворотке крови. Особенности применения спиронолактона при хронической сердечной недостаточности описаны в подразделе «Сочетания лекарственных средств, требующие особого внимания».
Периндоприл/ Индапамид	Препараты лития	При совместном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может возникать обратимое повышение содержания лития в плазме крови и связанные с этим токсические эффекты. Совместное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется. В случае необходимости такой терапии должен проводиться регулярный контроль содержания лития в плазме крови (см. раздел 4.4).

Сочетания лекарственных средств, требующие особого внимания

Действующее вещество	Лекарственный препарат, с которым установлено взаимодействие	Описание механизма взаимодействия
Амлодипин	Индукторы изофермента цитохрома CYP3A4	При совместном применении известных индукторов CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме может варьироваться. Поэтому необходимо контролировать артериальное давление и корректировать дозу как во время, так и после совместного применения с мощными индукторами CYP3A4 (например, с такими как рифампицин, званой пробой продырявленный).
	Ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4	Совместное применение амлодипина и мощных либо умеренных ингибиторов CYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые препараты группы азолов, макролиды, например, эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем, такролимус) может привести к существенному увеличению концентрации амлодипина. Клинические проявления указаны

		фармакокинетических отклонений могут быть более выраженными у пациентов пожилого возраста. В связи с этим может потребоваться мониторинг клинического состояния и коррекция дозы. Имеется повышенный риск развития гипотонии у пациентов, получающих одновременную терапию кларитромицином и амлодипином. Рекомендуется тщательное наблюдение за состоянием пациентов при одновременном применении амлодипина и кларитромицина.
Индапамид	Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»	Из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при одновременном назначении индапамида с препаратами, способными вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», включая указанные ниже, но не ограничиваясь: • антиаритмические препараты класса Ia (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид); • антиаритмические препараты класса III (например, амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилий, соталол); • некоторые антипсихотические препараты: фенотиазины (например, хлорпромазин, циамамазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин); бензамиды (например, амисульприд, сульприд, сультоприд, тиаприд); бутирофеноны (например, дроперидол, галоперидол); • другие антипсихотические препараты (например, пимозид); • другие препараты (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин в/в, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин в/в, метадон, астемизол, терфенадин). Следует предупреждать развитие гипокалиемии, при необходимости проводить ее коррекцию; контролировать интервал QT.
	Амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника	Увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим постоянный контроль уровня калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Рекомендуется использовать слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.

	Сердечные гликозиды	Гипокалиемия и/или гипомagneмия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание калия и магния в плазме крови, показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.
	Аллопуринол	Совместное применение с индапамидом может сопровождаться повышенным риском развития реакций повышенной чувствительности к аллопуринолу.
Периндоприл	Гипогликемические средства (инсулины, гипогликемические средства для приема внутрь)	Эпидемиологические исследования показали, что совместное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулины, гипогликемические средства для приема внутрь) может усиливать гипогликемический эффект инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь вплоть до развития гипогликемии. Данный эффект вероятнее всего можно наблюдать в течение первых недель одновременной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек.
	Калийнесберегающие диуретики	У пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, в начале терапии периндоприлом может наблюдаться чрезмерное снижение АД, риск развития которого можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии периндоприлом, а также назначением периндоприла в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением. При артериальной гипертензии у пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, диуретики должны быть либо отменены до начала применения ингибитора АПФ (при этом калийнесберегающий диуретик может быть позднее вновь назначен), либо ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением. При применении диуретиков в случае хронической сердечной недостаточности ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе, возможно после уменьшения дозы применяемого одновременно калийнесберегающего диуретика. Во всех случаях функция почек (концентрация креатинина) должна контролироваться

		в первые недели применения ингибиторов АПФ.
	Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)	Применение эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в сутки и низких доз ингибиторов АПФ: При терапии хронической сердечной недостаточности II - IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка < 40 % и ранее применявшимися ингибиторами АПФ и «петлевыми» диуретиками, существует риск гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае несоблюдения рекомендаций относительно этой комбинации препаратов. Перед применением данной комбинации лекарственных препаратов, необходимо убедиться в отсутствии гиперкалиемии и нарушений функции почек. Рекомендуется регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в крови: еженедельно в первый месяц лечения и ежемесячно в последующем.
	Рекомбинантные тканевые активаторы плазминогена (rtPA, алтеплаза)	Пациенты, получавшие ингибиторы АПФ и получающие алтеплазу для тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте, могут иметь повышенный риск развития ангионевротического отека.
Периндоприл/ Индапамид	Баклофен	Возможно усиление антигипертензивного действия. Следует контролировать АД и функцию почек, при необходимости, требуется коррекция дозы гипотензивных препаратов.
	Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в дозе ≥ 3 г в сутки	Одновременное назначение ингибиторов АПФ и НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП) может привести к снижению антигипертензивного эффекта. Сопутствующее применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности и увеличение содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с изначально сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пожилых пациентов. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости, следует регулярно контролировать функцию почек, как в начале, так и в процессе лечения.

Сочетание препаратов, требующее внимания

Действующее вещество	Лекарственный препарат, с которым установлено взаимодействие	Описание механизма взаимодействия
Амлодипин	Аторвастатин, дигоксин или варфарин	В клинических исследованиях не было выявлено влияния амлодипина на параметр фармакокинетики аторвастатина, дигоксина или варфарина.
	Такролимус	Существует риск повышения концентрации такролимуса в плазме крови при одновременном применении с амлодипином. Во избежание токсических эффектов такролимуса при одновременном применении этих препаратов, требуется мониторинг концентрации такролимуса в плазме крови и коррекция его дозы при необходимости.
	Ингибиторы mTOR (мишень рапамицина в клетках млекопитающих)	Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус являются субстратами CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором CYP3A. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может увеличить их экспозицию.
	Циклоспорин	Исследования взаимодействия циклоспорина и амлодипина не проводились у здоровых добровольцев или в других популяциях, за исключением пациентов, перенесших трансплантацию почки, у которых отмечалась вариабельность повышения наименьших концентраций циклоспорина (в среднем от 0 до 40 %). Следует рассмотреть возможность контроля концентрации циклоспорина в плазме крови у пациентов после трансплантации почки при одновременном применении с амлодипином. При необходимости доза циклоспорина может быть снижена.
	Симвастатин	При совместном приеме нескольких доз амлодипина по 10 мг и симвастатина 80 мг было отмечено увеличение концентрации симвастатина на 77 % по сравнению с изолированным приемом симвастатина. У пациентов, принимающих амлодипин, следует ограничить прием симвастатина до 40 мг в сутки.
	Противовирусные средства (ритонавир)	Увеличивает плазменные концентрации БМКК, в том числе амлодипина.
	Препараты лития	При совместном применении с препаратами лития возможно усиление проявлений нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия , тремор, звон в ушах).

Индапамид	Метформин	Функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне диуретиков, особенно «петлевых», при одновременном назначении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует использовать метформин, если уровень креатинина в плазме превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.
	Йодсодержащие контрастные вещества	Обезвоживание организма на фоне приема диуретических средств увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при использовании высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости.
	Соли кальция	При одновременном применении возможно развитие гиперкальциемии вследствие снижения экскреции кальция почками.
	Циклоспорин	Возможно повышение концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циклоспорина, даже при нормальном содержании воды и ионов натрия.
Периндоприл	Антигипертензивные средства и вазодилататоры	При одновременном назначении с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами, возможно дополнительное снижение АД.
	Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид	Одновременное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении.
	Средства для общей анестезии	Ингибиторы АПФ могут приводить к усилению антигипертензивного эффекта некоторых средств для общей анестезии.
	Диуретики (тиазидные и «петлевые»)	Применение диуретиков в высоких дозах может приводить к гиповолемии, а добавление к терапии периндоприла – к артериальной гипотензии.
	Симпатомиметики	Симпатомиметики могут ослаблять антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.
	Препараты золота	При применении ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, пациентами, получающими внутривенно препарат золота (натрия ауротиомалат), был описан симптомокомплекс нитритоидных реакций, включающий в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию.

Периндоприл/ Индапамид/ Амлодипин	Имипрамин-подобные (трициклические) антидепрессанты, нейролептики	Препараты этих классов усиливают антигипертензивное действие и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).
	Другие антигипертензивные средства	Возможно усиление антигипертензивного эффекта, приводящее к дополнительному снижению АД.
	Кортикостероиды, тетракозактид	Снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Прочие лекарственные взаимодействия

Действующее вещество	Лекарственный препарат, с которым установлено взаимодействие	Описание механизма взаимодействия
Амлодипин	Силденафил	При одновременном применении амлодипина и силденафила не отмечено усиления антигипертензивного эффекта каждого и препаратов.
	Циклоспорин	Амлодипин не оказывает существенного влияния на фармакокинетические параметры циклоспорина.
	Алюминий/ Магнийсодержащие антациды	Однократный прием Алюминия/Магнийсодержащих антацидов не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Фертильность, беременность и лактация

Применение препарата Трипликсам при беременности противопоказано. При планировании беременности или при ее наступлении на фоне приема препарата Трипликсам следует немедленно прекратить прием и назначить альтернативную гипотензивную терапию с доказанным профилем безопасности.

Применение препарата Трипликсам не рекомендуется во время грудного вскармливания. Необходимо оценить значимость терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении приема препарата.

Беременность

Амлодипин

Безопасность применения амлодипина при беременности не установлена.

В экспериментальных исследованиях на животных фетотоксическое и эмбриотоксическое действие препарата установлены при применении его в высоких дозах.

Индапамид

В настоящий момент нет достаточного количества данных о применении индапамида во время беременности (описано менее 300 случаев). Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызывать гиповолемию у матери и снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода. В редких случаях на фоне приема диуретиков незадолго до родов у новорожденных развивались гипогликемия и тромбоцитопения.

Исследования на животных не выявили прямых или непрямым эффектов в отношении репродуктивной токсичности.

Периндоприл

Применение ингибиторов АПФ не рекомендовано к применению в первом триместре беременности (см. раздел 4.4). Применение ингибиторов АПФ противопоказано во втором и третьем триместре беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).

В настоящий момент нет неопровержимых эпидемиологических данных о тератогенном риске при приеме ингибиторов АПФ в первом триместре беременности. Однако небольшое увеличение риска возникновения нарушений развития плода исключить нельзя. При планировании беременности следует отменить препарат и назначить другие гипотензивные средства, разрешенные для применения при беременности. При выявлении беременности следует немедленно прекратить терапию ингибиторами АПФ и, при необходимости, назначить другую гипотензивную терапию.

Известно, что воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление ossификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если пациентка получала ингибиторы АПФ во время II или III триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование для оценки состояния черепа и функции почек.

Новорожденные, матери которых получали ингибиторы АПФ во время беременности, должны находиться под тщательным медицинским контролем из-за риска развития артериальной гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

Лактация

Трипликсам не рекомендуется в период грудного вскармливания.

Амлодипин

Амлодипин выделяется с грудным молоком человека. Доля дозы, полученной младенцем, от дозы, полученной матерью, определялась в интервале 3-7 %, с максимумом 15 %. Влияние амлодипина на младенцев неизвестно.

Индапамид

В настоящий момент нет достоверной информации о выделении индапамида или его метаболитов с грудным молоком. Может развиваться гиперчувствительность к производным сульфаниламидов и гипокалиемия; риск для новорожденного/ребенка не может быть исключен.

Так как индапамид близок по свойствам к тиазидным диуретикам, то его прием вызывает уменьшение количества грудного молока или подавление лактации.

Периндоприл

Вследствие отсутствия информации, касающейся применения периндоприла в период кормления грудью, прием периндоприла не рекомендован, предпочтительнее придерживаться в период кормления грудью альтернативного лечения с более изученным профилем безопасности, особенно при кормлении новорожденных и недоношенных детей.

Фертильность

Амлодипин

У некоторых пациентов, получавших лечение блокаторами «медленных» кальциевых каналов, было отмечено обратимое снижение подвижности сперматозоидов. Клинических данных, касающихся потенциального эффекта амлодипина на репродуктивную функцию, недостаточно. В одном исследовании на крысах было выявлено отрицательное влияние на фертильность самцов.

Периндоприл/Индапамид

В доклинических исследованиях было показано отсутствие воздействия на репродуктивную функцию у крыс обоего пола. Предположительно влияние на фертильность у человека отсутствует.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

В связи с возможностью возникновения слабости, головокружения на фоне применения препарата Трипликсам необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с другими техническими устройствами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось при лечении периндоприлом, индапамидом и амлодипином в качестве монотерапии были: гипокалиемия, головокружение, головная боль, парестезии, сонливость, расстройство вкуса, нарушения зрения, диплопия, звон в ушах, вертиго, сердцебиение, «приливы» крови к коже лица, снижение АД (и эффекты, связанные с гипотензией), кашель, одышка, желудочно-кишечные расстройства (боль в животе, запор, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, изменение частоты и характера стула), кожный зуд, сыпь, макулопапулезная сыпь, мышечные спазмы, припухлость в области лодыжек, астения, отеки и усталость.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, классифицированные как возможно связанные с терапией компонентами препарата Трипликсам, по данным клинических исследований и опыта пострегистрационного применения перечислены в таблице 1 по классам систем органов и абсолютной частоте встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $<1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$ и $<1/1000$), очень редко ($<1/10\,000$), частота неизвестна (нельзя оценить по имеющимся данным).

Таблица 1

**Сводная таблица нежелательных реакций,
связанных с применением препарата Трипликсам**

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота		
		Амлодипин	Индапамид	Периндоприл
Инфекционные и паразитарные заболевания	Ринит	Нечасто	-	Очень 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
	Тромбоцитопеническая пурпура	Очень редко	-	-
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции повышенной чувствительности	Очень редко	Нечасто	-

Нарушения со стороны эндокринной системы	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ)	-	-	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 после отмены препарата (см. раздел 4.4)	-	-	Нечасто*
	Гипонатриемия (см. раздел 4.4)	-	Нечасто	Нечасто*
	Гипохлоремия	-	Редко	-
	Гипомагниемия	-	Редко	-
	Гипергликемия	Очень редко	-	-
	Гиперкальциемия	-	Очень редко	-
	Анорексия	Нечасто	-	-
	Повышение аппетита	Редко	-	-
Нарушения психики	Бессонница	Нечасто	-	-
	Лабильность настроения (включая тревожность)	Нечасто	-	Нечасто
	Депрессия	Нечасто	-	Нечасто*
	Нарушение сна	-	-	Нечасто
	Спутанность сознания	Редко	-	Очень редко
	Необычные сновидения	Нечасто	-	-
	Повышенная возбудимость	Нечасто	-	-
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто	-	Часто
	Головная боль	Часто	Редко	Часто
	Парестезия	Нечасто	Редко	Часто
	Сонливость	Часто	-	Нечасто*
	Гипестезия	Нечасто	-	-
	Дисгевзия (извращение вкуса)	Нечасто	-	Часто
	Паросмия (извращение обоняния)	Очень редко	-	-
	Тремор	Нечасто	-	-
	Обморок	Нечасто*	Частота неизвестна	Нечасто
	Гипертонус	Очень редко	-	-
	Периферическая нейропатия	Очень редко	-	-
	Инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4)	-	-	Очень редко

	Мигрень	Очень редко	-	-
	Апатия	Очень редко	-	-
	Ажитация	Очень редко	-	-
	Атаксия	Очень редко	-	-
	Амнезия	Очень редко	-	-
	Экстрапирамидные нарушения	Частота неизвестна	-	-
	Возможно развитие печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности (см. разделы 4.3 и 4.4)	-	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушения зрения	Часто	Частота неизвестна	Часто
	Диплопия	Часто	-	-
	Миопия	-	Частота неизвестна	-
	Нечеткость зрения	-	Частота неизвестна	-
	Острая закрытоугольная глаукома	-	Частота неизвестна	-
	Хориоидальный выпот (см. раздел 4.4)	-	Частота неизвестна	-
	Нарушение аккомодации	Нечасто	-	-
	Ксерофтальмия	Нечасто	-	-
	Конъюнктивит	Нечасто	-	-
	Боль в глазах	Нечасто	-	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Звон в ушах	Нечасто	-	Часто
	Вертиго	-	Редко	Часто
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Часто	-	Нечасто*
	Тахикардия	-	-	Нечасто*
	Стенокардия (см. раздел 4.4)	-	-	Очень редко
	Нарушения ритма сердца (в том числе, брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий)	Нечасто	Очень редко	Очень редко
	Инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел 4.4)	Очень редко	-	Очень редко
	Полиморфная желудочковая тахикардия	-	Частота неизвестна	-

	типа «пируэт» (возможно, со смертельным исходом) (см. разделы 4.4 и 4.5)			
	Развитие или усугубление течения хронической сердечной недостаточности	Очень редко	-	-
Нарушения со стороны сосудов	«Приливы» крови к коже лица	Часто	-	Редко*
	Артериальная гипотензия (избыточное снижение АД) и симптомы, связанные с этим (см. раздел 4.4)	Нечасто	Очень редко	Часто
	Васкулит	Очень редко	-	Нечасто*
	Ортостатическая гипотензия	Очень редко	-	-
	Синдром Рейно	-	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель (см. раздел 4.4)	Нечасто	-	Часто
	Одышка	Часто	-	Часто
	Бронхоспазм	-	-	Нечасто
	Эозинофильная пневмония	-	-	Очень редко
	Носовое кровотечение	Нечасто	-	-
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	Нечасто	Нечасто	Часто
	Сухость слизистой оболочки полости рта	Нечасто	Редко	Нечасто
	Изменение частоты и характера стула	Часто	-	-
	Гиперплазия десен	Очень редко	-	-
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко	Очень редко
	Гастрит	Очень редко	-	-
	Метеоризм	Нечасто	-	-
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит (см. раздел 4.4)	Очень редко	Частота неизвестна	Очень редко
	Холестатическая желтуха	Очень редко	-	Очень редко
	Нарушение функции печени	-	Очень редко	-
	Кожный зуд	Нечасто	-	Часто
	Кожная сыпь	Нечасто	-	Часто

Нарушения со стороны кожи и под-кожных тканей	Макулопапулезная сыпь	-	Часто	-
	Крапивница (см. раздел 4.4)	Нечасто	Очень редко	Нечасто
	Ангioneвротический отек (см. раздел 4.4), отек Квинке	Очень редко	Очень редко	Нечасто
	Алоpecia	Нечасто	-	-
	Пурпура	Нечасто	Нечасто	-
	Изменение цвета кожи	Нечасто	-	-
	Дерматит	Редко	-	-
	Экзантема	Нечасто	-	-
	Повышенное потоотделение	Нечасто	-	Нечасто
	Реакция фоточувствительности	Очень редко	Частота неизвестна (см. раздел «Особые указания»)	Нечасто*
	Обострение псориаза	-	-	Редко
	Пемфигоид	-	-	Нечасто*
	Многоформная эритема	Очень редко	-	Очень редко
	Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко	Очень редко	-
	Эксфолиативный дерматит	Очень редко	-	-
	Токсический эпидермальный некролиз	Частота неизвестна	Очень редко	-
	Ксеродермия	Очень редко	-	-
	Холодный пот	Очень редко	-	-
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Спазмы мышц	Часто	Частота неизвестна	Часто
	Артроз	Нечасто	-	-
	Миастения	Редко	-	-
	Артралгия	Нечасто	-	Нечасто*
	Мышечная слабость	-	Частота неизвестна	-
	Миалгия	Нечасто	Частота неизвестна	Нечасто*
	Рабдомиолиз	-	Частота неизвестна	-
	Боль в спине	Нечасто	-	-
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Возможно обострение уже имеющейся системной красной волчанки	-	Частота неизвестна	-
	Нарушение мочеиспускания	Нечасто	-	-
	Никтурия	Нечасто	-	-

	Поллакиурия (учащенное мочеиспускание)	Нечасто	-	-
	Анурия/олигурия	-	-	Редко*
	Острая почечная недостаточность	-	-	Редко
	Болезненное мочеиспускание	Нечасто	-	-
	Почечная недостаточность	-	Очень редко	Нечасто
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Эректильная дисфункция	Нечасто	Нечасто	Нечасто
	Гинекомастия	Нечасто	-	-
Общие расстройства и симптомы	Астения	Часто	-	Часто
	Повышенная утомляемость	Часто	Редко	-
	Периферические отеки (лодыжек и стоп)	Часто	-	Нечасто
	Отеки	Очень часто	-	-
	Боль	Нечасто	-	-
	Боль в грудной клетке	Нечасто	-	Нечасто*
	Недомогание	Нечасто	-	Нечасто*
	Озноб	Нечасто	-	-
	Жажда	Нечасто	-	-
	Лихорадка	-	-	Нечасто*
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации мочевины в крови	-	-	Нечасто*
	Повышение концентрации креатинина в крови	-	-	Нечасто*
	Повышение активности печеночных трансаминаз	Очень редко	Частота неизвестна	Редко
	Гипербилирубинемия	-	-	Редко
	Снижение гемоглобина и гематокрита (см. раздел 4.4)	-	-	Очень редко
	Удлинение интервала QT на ЭКГ (см. разделы 4.4 и 4.5)	-	Частота неизвестна	-
	Повышение концентрации мочевой кислоты в крови	-	Частота неизвестна	-
	Увеличение массы тела	Нечасто	-	-
	Повышение уровня глюкозы в крови (см. раздел 4.4)	-	Частота неизвестна	-
	Снижение массы тела	Нечасто	-	-

Травмы, отравления, осложнения после вмешательств	Падения	-	-	Нечасто*
---	---------	---	---	----------

*Оценка частоты нежелательных реакций, выявленных по спонтанным сообщениям, проведена на основании данных результатов клинических исследований.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Тел: +7 800 550 99 03, +7 (499) 578-02-20

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<http://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А.Иманова (БЦ «Нурсаулет 2»)

Тел.: +7 (7172) 78 99 11

Эл. почта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Тел.: +996 (312) 21 92 78

Эл. почта: dlomt@pharm.kg

<http://pharm.kg>

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Тел.: (+374 60) 83-00-73, (+374 10) 23-08-96, (+374 10) 23-16-82

Горячая линия отдела мониторинга безопасности лекарств: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Эл. почта: admin@pharm.am, vigilance@pharm.am

<http://pharm.am>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Тел.: +375 -17-299-55-14

Факс.: +375-17-299-53-58

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

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

<http://www.rceth.by>

Медицинские и фармацевтические работники также могут сообщать о нежелательных реакциях держателю регистрационного удостоверения или представителю держателя регистрационного удостоверения по контактам, указанным в разделе 7.1.

Передозировка

Информация о передозировке препарата Триплиksam® отсутствует.

Амлодипин

Информация о передозировке амлодипина ограничена.

Симптомы

Имеются данные о развитии чрезмерной периферической вазодилатации с возможным развитием рефлекторной тахикардии. Сообщалось о риске развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в т. ч. с развитием шока и летального исхода.

Сообщалось о редких случаях некардиогенного отека легких в результате передозировки амлодипина, который может проявляться с задержкой (через 24–48 часов после приема препарата внутрь) и требовать искусственной вентиляции легких. Ранние реанимационные мероприятия (включая гиперволемию) для поддержания перфузии и сердечного выброса могут являться усугубляющими факторами.

Методы оказания медицинской помощи

При клинически значимой гипотензии, возникающей из-за передозировки амлодипина, необходимо проведение мероприятий, направленных на поддержание функции сердечно-сосудистой системы, включая помещение конечностей в возвышенное положение, контроль ОЦК и диуреза, мониторинг сердечной и дыхательной деятельности.

Для нормализации сосудистого тонуса и артериального давления можно использовать сосудосуживающие препараты при условии, что нет противопоказаний к их применению. Для устранения последствий блокады кальциевых каналов возможно внутривенное введение кальция глюконата.

В некоторых случаях может быть эффективным промывание желудка. У здоровых добровольцев было продемонстрировано, что применение активированного угля в течение 2 часов после приема 10 мг амлодипина уменьшает скорость абсорбции амлодипина.

Поскольку амлодипин связывается с белками, гемодиализ неэффективен.

Комбинация периндоприл/индапамид

Симптомы

Для комбинации периндоприл/индапамид наиболее вероятный симптом передозировки – артериальная гипотензия, иногда в сочетании с тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания и олигурией, которая может перейти в анурию (в результате гиповолемии). Также могут возникать электролитные нарушения (гипонатриемия, гипокалиемия).

Методы оказания медицинской помощи

Меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма: промыванию желудка и/или приему активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса в условиях стационара.

При значительном снижении АД следует перевести пациента в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами, при необходимости коррекция гиповолемии может быть выполнена путем внутривенной инфузии изотонического солевого раствора или любым другим способом восполнения объема жидкости (например, внутривенная инфузия 0,9 % раствора хлорида натрия).

Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, может быть удален из организма с помощью диализа (см. раздел 5.2).

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), комбинации; ингибиторы АПФ, другие комбинации.

Код АТХ: C09BX01

Трипликсам – комбинированный препарат, включающий в себя три антигипертензивных компонента, каждый из которых дополняет действие других по контролю артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. Амлодипин – блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), производное дигидропиридина, индапамид – сульфонамидный диуретик, периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ).

Фармакологические свойства препарата Трипликсам сочетают в себе свойства каждого из его действующих веществ. Помимо этого, комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла усиливает антигипертензивное действие каждого из компонентов.

Механизм действия

Амлодипин

Амлодипин - БМКК, производное дигидропиридина. Амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки.

Индапамид

Индапамид относится к производным сульфонамида с индольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам, которые ингибируют реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. При этом увеличивается выделение почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, что сопровождается увеличением диуреза и антигипертензивным эффектом.

Периндоприл

Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)). АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II. Помимо этого, фермент стимулирует выработку альдостерона корой надпочечников и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида.

В результате периндоприл:

- снижает секрецию альдостерона;
- по принципу отрицательной обратной связи увеличивает активность ренина в плазме крови;
- при длительном применении уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), что обусловлено в основном действием на сосуды в мышцах и почках. Эти эффекты не сопровождаются задержкой ионов натрия или жидкости или развитием рефлекторной тахикардии при длительном применении.

Периндоприл оказывает антигипертензивное действие у пациентов как с низкой, так и с нормальной активностью ренина в плазме крови.

Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту периндоприлату. Другие метаболиты не обладают фармакологической активностью.

Периндоприл нормализует работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку благодаря:

- сосудорасширяющему действию на вены, возможно, связанному с активацией системы простагландинов;
- снижению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС).

При изучении показателей гемодинамики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) было выявлено:

- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца;
- снижение ОПСС;
- увеличение сердечного выброса и увеличение сердечного индекса;
- усиление мышечного периферического кровотока.

Также повышалась переносимость физической нагрузки.

Фармакодинамические эффекты

Амлодипин

Антигипертензивное действие амлодипина обусловлено прямым воздействием на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Детальный механизм, посредством которого амлодипин осуществляет антиангинальное действие, не вполне установлен, но известно, что амлодипин уменьшает общую ишемическую нагрузку посредством двух действий:

- вызывает расширение периферических артериол, уменьшая общее периферическое сопротивление сосудов (постнагрузку). Это снижение нагрузки на сердце уменьшает энергозатраты, и потребность миокарда в кислороде;
- вызывает расширение коронарных артерий и артериол как в ишемизированной, так и в интактной зонах. При этом у пациентов со спазмом коронарных артерий (стенокардией Принцметала) улучшается коронарный кровоток и снабжение миокарда кислородом.

У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) прием амлодипина 1 раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение АД в положении «стоя» и «лежа» в течение 24 ч. Антигипертензивное действие развивается медленно, в связи с чем развитие острой артериальной гипотензии нехарактерно.

Амлодипин не оказывает нежелательных метаболических эффектов и не влияет на показатели липидного обмена, не вызывает изменения липолипидемических показателей плазмы крови и может применяться у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Индапамид

При использовании индапамида в режиме монотерапии был продемонстрирован 24-часовой антигипертензивный эффект. Антигипертензивный эффект проявляется при применении препарата в дозах, оказывающих минимальное диуретическое действие.

Антигипертензивная активность индапамида связана с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением артериолярного и общего периферического сосудистого сопротивления.

Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики при определенной дозе достигают плато терапевтического эффекта, в то время как частота побочных эффектов продолжает увеличиваться при дальнейшем повышении дозы препарата. Поэтому не следует увеличивать дозу препарата, если при приеме рекомендованной дозы не достигнут терапевтический эффект.

В коротких, средней длительности и долгосрочных исследованиях с участием пациентов с артериальной гипертензией было показано, что индапамид:

- не влияет на показатели липидного обмена, в том числе на уровень триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности;
- не влияет на показатели обмена углеводов, в том числе у пациентов с сахарным диабетом.

Периндоприл

Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести. На фоне его применения отмечается снижение как систолического, так и диастолического артериального давления (АД) в положении «лежа» и «стоя».

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

Через 24 часа после приема внутрь наблюдается выраженное (порядка 80 %) остаточное ингибирование АПФ.

У пациентов с позитивным ответом на лечение нормализация АД наступает в течение месяца и сохраняется без развития тахикардии.

Прекращение лечения не сопровождается развитием эффекта «рикошета».

Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, способствует восстановлению эластичности крупных артерий и структуры сосудистой стенки мелких артерий, а также уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Одновременное назначение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного эффекта.

Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска развития гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Периндоприл/Индапамид

У пациентов с артериальной гипертензией, независимо от возраста, комбинация периндоприла и индапамида оказывает дозозависимое антигипертензивное действие, как на диастолическое, так и на систолическое АД в положении «стоя» и «лежа». В ходе клинических исследований показано более выраженное антигипертензивное действие на фоне комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом по сравнению с монотерапией отдельными компонентами.

Клиническая эффективность и безопасность

Влияние препарата Триплиksam на показатели заболеваемости и смертности не изучалось.

Амлодипин

Эффективность и безопасность применения амлодипина в дозе 2,5–10 мг/сут, ингибитора АПФ лизиноприла в дозе 10–40 мг/сут в качестве препарата «первой линии» и тиазидного диуретика хлорталидона в дозе 12,5–25 мг/сут изучалась в 5-ти летнем исследовании ALLHAT (с участием 33357 пациентов в возрасте 55 лет и старше) у пациентов с легкой или умеренной степенью АГ и, по крайней мере, одним из дополнительных факторов риска коронарных осложнений, таких как: инфаркт миокарда или инсульт, перенесенный более чем за 6 месяцев до включения в исследование, или иное подтвержденное сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротического генеза; сахарный диабет 2 типа; концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) менее 35 мг/дл; гипертрофия левого желудочка по данным электрокардиографии или эхокардиографии; курение.

Основной критерий оценки эффективности – комбинированный показатель частоты летальных исходов от ИБС и частоты нефатального инфаркта миокарда. Существенных различий между группами амлодипина и хлорталидона по основному критерию оценки выявлено не было. Частота развития сердечной недостаточности в группе амлодипина была существенно выше, чем в группе хлорталидона – 10,2 % и 7,7 %, однако, общая частота летальных исходов в группе амлодипина и хлорталидона существенно не различалась.

Периндоприл/Индапамид

В исследовании с участием пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка (индекс массы левого желудочка >120 г/м² у мужчин и >100 г/м² у женщин) эффективность терапии 2 мг периндоприла тертбутиламином (что соответствует 2,5 мг периндоприла аргинина) в комбинации с 0,625 мг индапамида по сравнению с монотерапией 10 мг эналаприла, при приеме один раз в день на протяжении 1 года, оценивалась методом эхокардиографии. В случае необходимости для поддержания адекватного контроля показателей артериального давления проводилась титрация доз периндоприла тертбутиламина до 8 мг (что соответствует 10 мг периндоприла аргинина) и индапамида до 2,5 мг один раз в день или эналаприла до 40 мг один раз в день. В группе пациентов, принимавших периндоприл/индапамид, увеличения дозы не потребовалось у 34 % пациентов по сравнению с 20 % в группе принимавших эналаприл.

По окончании лечения значения индекса массы левого желудочка снизились более значительно в группе периндоприла/индапамида ($-10,1$ г/м²) по сравнению с группой эналаприла ($-1,1$ г/м²).

Наилучший эффект в отношении значений индекса массы левого желудочка достигался при применении более высоких доз комбинации периндоприла и индапамида.

В отношении снижения значений артериального давления разница между группами составила 5,8 мм рт.ст. для систолического давления и 2,3 мм рт.ст. для диастолического давления соответственно – в пользу группы периндоприла/индапамида.

В исследовании с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа изучалось влияние снижения артериального давления на частоту возникновения макрососудистых (смерть вследствие кардиоваскулярных причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) и микрососудистых осложнений (возникновение или ухудшение течения нефропатии и заболеваний глаз) у пациентов, принимавших комбинацию периндоприл/индапамид по сравнению с плацебо, на фоне стандартной терапии, а также принимавших гликлазид модифицированного высвобождения в сравнении со стандартной терапией, направленной на поддержание уровня глюкозы в крови в пределах нормальных значений.

После 4,3 лет терапии относительный риск возникновения макро- и микрососудистых осложнений снизился на 9 % в группе, принимавшей комбинацию периндоприл/индапамид. Преимущество было достигнуто за счет значимого снижения относительного риска смертности на 14 %, смерти вследствие кардиоваскулярных причин на 18 % и развития почечных осложнений на 21 % в группе пациентов, получающих комбинацию периндоприл/индапамид по сравнению с плацебо. В подгруппе пациентов с артериальной гипертензией показано значимое снижение на 9 % относительного риска комбинированной частоты макро- и микрососудистых осложнений в группе, принимавшей комбинацию периндоприл/индапамид, по сравнению с плацебо.

В данной группе также значительно снизился относительный риск смертности (на 16 %), смерти вследствие кардиоваскулярных причин (на 20 %) и развития почечных осложнений (на 20 %) у пациентов, получающих комбинацию периндоприл/индапамид по сравнению с пациентами, получающими плацебо.

Преимущества гипотензивной терапии не зависели от преимуществ, достигнутых на фоне интенсивного гликемического контроля.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные клинических исследований комбинированной терапии с применением ингибитора АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II).

Проводились клинические исследования с участием пациентов, имеющих в анамнезе кардиоваскулярное или цереброваскулярное заболевание, либо сахарный диабет 2 типа, сопровождающийся подтвержденным поражением органа-мишени, а также исследования с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Данные исследования не выявили у пациентов, получавших комбинированную терапию, значительного положительного влияния на возникновение почечных и/или кар-

диоваскулярных осложнений и на показатели смертности, в то время как риск развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или артериальной гипотензии увеличивался по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию.

Принимая во внимание схожие внутригрупповые фармакодинамические свойства ингибиторов АПФ и АРА II, данные результаты можно ожидать для взаимодействия любых других препаратов, представителей классов ингибиторов АПФ и АРА II.

Поэтому ингибиторы АПФ и АРА II не следует применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Имеются данные клинического исследования по изучению положительного влияния от добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или АРА II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек или кардиоваскулярным заболеванием, либо имеющих сочетание этих заболеваний. Исследование было прекращено досрочно в связи с возросшим риском возникновения нежелательных исходов. Кардиоваскулярная смерть и инсульт возникали чаще в группе пациентов, получающих алискирен, по сравнению с группой плацебо. Также нежелательные явления и серьезные нежелательные явления особого интереса (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и нарушения функции почек) регистрировались чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Фармакокинетические свойства

Трипликсам:

Комбинированное применение периндоприла/индапамида и амлодипина не изменяет их фармакокинетических характеристик по сравнению с отдельным приемом этих средств.

Амлодипин

Всасывание

После приема внутрь амлодипин хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта.

Максимальная концентрация амлодипина в плазме крови достигается через 6–12 ч после приема препарата внутрь.

Распределение

Абсолютная биодоступность составляет около 64–80 %, объем распределения – примерно 21 л/кг. В исследованиях *in vitro* было показано, что около 97,5 % циркулирующего амлодипина связано с белками плазмы крови. Одновременный прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Метаболизм

Амлодипин метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов; почками выводится 10 % принятой дозы амлодипина в неизмененном виде и 60 % в виде метаболитов.

Выведение

Конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) амлодипина из плазмы крови составляет 35–50 ч, что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

У пациентов пожилого возраста отмечается замедление клиренса амлодипина, что приводит к увеличению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и $T_{1/2}$. Увеличение AUC и $T_{1/2}$ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) соответствует предполагаемой величине для данной возрастной группы.

Данные о применении амлодипина пациентами с печеночной недостаточностью ограничены. У пациентов с печеночной недостаточностью наблюдается снижение клиренса амлодипина, что приводит к увеличению $T_{1/2}$ и AUC приблизительно на 40–60 %.

Индапамид

Всасывание

Индапамид быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте.

Максимальная концентрация индапамида в плазме крови наблюдается через 1 час после приема внутрь.

Распределение

Связь с белками плазмы крови – 79 %.

Метаболизм и выведение

Период полувыведения составляет 14–24 часа (в среднем – 18 часов). При повторном приеме препарата не наблюдается его кумуляции.

Индапамид выводится в виде неактивных метаболитов, в основном почками (70 % от введенной дозы) и через кишечник (22 %).

Особые группы пациентов

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетика индапамида не изменяется.

Периндоприл

Всасывание

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, максимальная концентрация ($C_{\max}$) в плазме крови достигается через 1 ч (активным метаболитом периндоприла является периндоприлат). Период полувыведения ($T_{1/2}$) периндоприла из плазмы крови составляет 1 ч. Прием пищи замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом, влияя на биодоступность. Поэтому препарат следует принимать 1 раз в сутки, утром перед приемом пищи.

Распределение

Объем распределения свободного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг. Связь периндоприлата с белками плазмы крови, главным образом с АПФ, составляет около 20 % и носит дозозависимый характер.

Метаболизм

Периндоприл является пролекарством. Приблизительно 27 % от общего количества принятого внутрь периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо периндоприлата образуются еще 5 метаболитов, не обладающих фармакологической активностью. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме крови достигается через 3–4 часа после приема внутрь.

Выведение

Периндоприлат выводится из организма почками. Конечный $T_{1/2}$ свободной фракции составляет около 17 ч, поэтому равновесное состояние достигается в течение 4-х суток.

Существует линейная зависимость концентрации периндоприла в плазме крови от его дозы.

Особые группы пациентов

- Пожилой возраст

Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью.

- Почечная недостаточность

Подбор дозы необходимо проводить с учетом степени тяжести почечной недостаточности (клиренса креатинина в плазме крови).

- Диализ

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

- Цирроз печени

Фармакокинетика периндоприла нарушена у пациентов с циррозом печени: его печеночный клиренс уменьшается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, что не требует коррекции дозы (см. разделы 4.2 и 4.4).

Данные доклинической безопасности

Периндоприл:

В исследованиях хронической пероральной токсичности (крысы и обезьяны) органом-мишенью являются почки с обратимыми повреждениями.

Мутагенность не наблюдалась в исследованиях *in vitro* или *in vivo*.

Исследования репродуктивной токсикологии (крысы, мыши, кролики и обезьяны) не выявили признаков эмбриотоксичности или тератогенности. Однако было показано, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента как класс вызывают неблагоприятное воздействие на позднее развитие плода, приводя к гибели плода и врожденным последствиям у грызунов и кроликов: наблюдались поражения почек и увеличение пери- и постнатальной смертности. Фертильность не нарушалась ни у самцов, ни у самок крыс.

В долгосрочных исследованиях на крысах и мышах не наблюдалось канцерогенности.

Индапамид:

Самые высокие дозы, вводимые перорально различным видам животных (в 40–8000 раз превышающие терапевтическую дозу), показали усиление мочегонных свойств индапамида. Основные симптомы отравления во время исследований острой токсичности индапамида, вводимого внутривенно или внутривентрально, были связаны с фармакологическим действием индапамида, т. е. брадикардией и периферической вазодилатацией.

Индапамид дал отрицательный результат в отношении мутагенных и канцерогенных свойств.

Исследования репродуктивной токсичности не выявили эмбриотоксического или тератогенного действия на крысах, мышах и кроликах.

Фертильность не нарушалась ни у самцов, ни у самок крыс.

Периндоприл/индапамид:

Комбинация периндоприл/индапамид обладает несколько большей токсичностью, чем ее компоненты. Почечные проявления, по-видимому, не усиливаются у крыс. Однако комбинация вызывает желудочно-кишечную токсичность у собак, а токсическое воздействие на мать, по-видимому, усиливается у крыс (по сравнению с периндоприлом).

Тем не менее, эти побочные эффекты проявляются при уровнях доз, соответствующих очень заметному запасу безопасности по сравнению с используемыми терапевтическими дозами.

Доклинические исследования, проведенные отдельно с периндоприлом и индапамидом, не выявили генотоксического, канцерогенного или тератогенного потенциала.

Амлодипин:

Репродуктивные исследования на крысах и мышах показали задержку родов, увеличение продолжительности родов и снижение выживаемости детенышей при дозировках, примерно в 50 раз превышающих максимальную рекомендуемую дозу для человека в пересчете на мг/кг.

Не выявлено влияния на фертильность крыс, получавших амлодипин (самцы в течение 64 дней и самки за 14 дней до спаривания) в дозах до 10 мг/кг/сут (в 8 раз* превышающая максимальную рекомендуемую дозу для человека 10 мг на 1 м²). В другом исследовании на крысах, в котором самцов крыс лечили амлодипином безилатом в течение 30 дней в дозе, сравнимой с дозой для человека в пересчете на мг/кг,

было обнаружено снижение уровня фолликулостимулирующего гормона и тестостерона в плазме, а также снижение плотности сперматозоидов и количества сперматозоидов. количество зрелых сперматид и клеток Сертоли.

Крысы и мыши, получавшие амлодипин с пищей в течение двух лет в концентрациях, рассчитанных для обеспечения суточных дозировок 0,5, 1,25 и 2,5 мг/кг/сут, не показали признаков канцерогенности. Самая высокая доза (для мышей аналогична максимальной рекомендуемой клинической дозе 10 мг в пересчете на мг/м² для мышей, а для крыс в два раза*) была близка к максимально переносимой дозе для мышей, но не для крыс.

Исследования мутагенности не выявили эффектов, связанных с наркотиками, ни на генном, ни на хромосомном уровне.

* При массе пациента 50 кг

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Перечень вспомогательных веществ

Кальция карбонат + крахмал кукурузный прежелатинизированный

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Крахмал прежелатинизированный

Оболочка пленочная:

Глицерин

Гипромеллоза

Магния стеарат

Макрогол-6000

Титана диоксид

Несовместимость

Не применимо.

Срок годности

3 года.

Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Характер и содержание первичной упаковки

При производстве «Сервье (Ирландия) Индастриз Лтд», Ирландия:

По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель (силикагель).

По 1 флакону по 30 таблеток с листком-вкладышем в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

При производстве «Сервье (Ирландия) Индастриз Лтд», Ирландия и расфасовке (упаковке) ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия:

По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель (силикагель).

По 1 флакону по 30 таблеток с листком-вкладышем в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

При производстве ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия

По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель (силикагель).

По 1 флакону с листком-вкладышем в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

Упаковка для стационаров: По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель (силикагель).

По 3 флакона с равным количеством листов-вкладышей в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

Не все виды упаковки могут быть доступны для реализации.

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

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Лаборатории Сервье, Франция / Les Laboratoires Servier, France
92284 Франция, Сюрен Седекс, ул. Карно 50 / 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex,
France

Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сервье»

Адрес: 125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7, этаж 7/8/9

Тел.: +7 (495) 93707 00

Факс: +7 (495) 937 07 01

Эл. почта: servier.russia@servier.com

Республика Казахстан и Кыргызская Республика

ТОО «Сервье Казахстан»

Адрес: 050020, г. Алматы, пр. Достык 310Г

Тел.: +7 (727) 386 76 62

Эл. почта: kazadinfo@servier.com

Республика Беларусь

Представительство УАО «Les Laboratoires Servier» (Французская Республика) в Республике Беларусь

Адрес: 220030, г. Минск. ул. Мясникова, 70, оф. 303

Тел.: +375 (17) 306 54 55/56

Эл. почта: officeBY@servier.com

Республика Армения

Представительство «Лаборатории Сервье»

Адрес: 0002, г. Ереван, Кентрон, ул. Амиряна, 15, магазин 100

Тел.: +374 (10) 50 50 74

Эл. почта: mariam.antonyan@servier.com

НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Триплиksam доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>

Дата утверждения 21.10.2024
ЛП-№002311-ГП-KZ от 21.10.2024