

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Triplixam, 2,5 mg + 0,625 mg + 5 mg, tabletki powlekane

Triplixam, 5 mg + 1,25 mg + 5 mg, tabletki powlekane

Triplixam, 5 mg + 1,25 mg + 10 mg, tabletki powlekane

Triplixam, 10 mg + 2,5 mg + 5 mg, tabletki powlekane

Triplixam, 10 mg + 2,5 mg + 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 1,6975 mg peryndoprylu (co odpowiada 2,5 mg peryndoprylu z argininą), 0,625 mg indapamidu oraz 6,935 mg amlodypiny bezylanu (co odpowiada 5 mg amlodypiny).

Jedna tabletki powlekana zawiera 3,395 mg peryndoprylu (co odpowiada 5 mg peryndoprylu z argininą), 1,25 mg indapamidu oraz 6,935 mg amlodypiny bezylanu (co odpowiada 5 mg amlodypiny).

Jedna tabletki powlekana zawiera 3,395 mg peryndoprylu (co odpowiada 5 mg peryndoprylu z argininą), 1,25 mg indapamidu oraz 13,870 mg amlodypiny bezylanu (co odpowiada 10 mg amlodypiny).



Jedna tabletki powlekana zawiera 6,790 mg peryndoprylu (co odpowiada 10 mg peryndoprylu z argininą), 2,5 mg indapamidu oraz 6,935 mg amlodypiny bezylanu (co odpowiada 5 mg amlodypiny).



Jedna tabletki powlekana zawiera 6,790 mg peryndoprylu (co odpowiada 10 mg peryndoprylu z argininą), 2,5 mg indapamidu oraz 13,870 mg amlodypiny bezylanu (co odpowiada 10 mg amlodypiny).



Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.



3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA



Tabletki powlekana.

Triplixam, 2,5 mg + 0,625 mg + 5 mg: biała, podłużna tabletki powlekana o długości 8,5 mm i szerokości 4,5 mm, z wytłoczonym znakiem  po jednej stronie oraz wytłoczonym znakiem  po drugiej stronie.

Triplixam, 5 mg + 1,25 mg + 5 mg: biała, podłużna tabletki powlekana o długości 9,75 mm i szerokości 5,16 mm, z wytłoczonym znakiem  po jednej stronie oraz wytłoczonym znakiem  po drugiej stronie.

Triplixam, 5 mg + 1,25 mg + 10 mg: biała, podłużna tabletki powlekana o długości 10,7 mm i szerokości 5,66 mm, z wytłoczonym znakiem  po jednej stronie oraz wytłoczonym znakiem  po drugiej stronie.

Triplixam, 10 mg + 2,5 mg + 5 mg: biała, podłużna tabletki powlekana o długości 11,5 mm i szerokości 6,09 mm, z wytłoczonym znakiem  po jednej stronie oraz wytłoczonym znakiem  po drugiej stronie.

Triplixam, 10 mg + 2,5 mg + 10 mg: biała, podłużna tabletki powlekana o długości 12,2 mm i szerokości 6,46 mm, z wytłoczonym znakiem  po jednej stronie oraz wytłoczonym znakiem  po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Triplixam jest wskazany w leczeniu substytucyjnym nadciśnienia tętniczego samoistnego, u pacjentów, u których uzyskano kontrolę ciśnienia podczas stosowania peryndoprylu i indapamidu w produkcie złożonym oraz amlodypiny w oddzielnym preparacie, w takich samych dawkach jak w produkcie leczniczym Triplixam.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Jedna tabletką powlekana produktu leczniczego Triplixam raz na dobę, najlepiej rano, przed posiłkiem.

Stosowanie produktu złożonego nie jest odpowiednie do rozpoczęcia leczenia. Jeżeli konieczna jest zmiana dawkowania, należy oddzielnie dostosować dawki poszczególnych substancji czynnych.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności nerek (patrz punkty 4.3 i 4.4)

W przypadku ciężkiego zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min) leczenie jest przeciwwskazane.

U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny 30-60 ml/min), Triplixam o mocy 10 mg + 2,5 mg + 5 mg oraz 10 mg + 2,5 mg + 10 mg jest przeciwwskazany.

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od odpowiednich dawek poszczególnych składników produktu.

Standardowe postępowanie polega na monitorowaniu stężenia kreatyniny i potasu we krwi.

Jednoczesne stosowanie peryndoprylu z aliskirenem jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek (GFR < 60 ml/min/1,73 m²), patrz punkt 4.3.

Zaburzenie czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2)

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby Triplixam jest przeciwwskazany.

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby, produkt Triplixam należy podawać z ostrożnością, ponieważ nie ustalono zaleceń odnośnie dawkowania amlodypiny.

Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4)

Eliminacja peryndoprylatu jest zmniejszona u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być leczeni produktem Triplixam w zależności od czynności nerek (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Triplixam u dzieci oraz młodzieży. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Pacjenci poddawani dializoterapii.
- Pacjenci z nieleczoną niewyrównaną niewydolnością serca.
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min).
- Umiarkowane zaburzenie czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 60 ml/min) w przypadku produktu Triplixam zawierającego 10 mg peryndoprylu i 2,5 mg indapamidu (tj. Triplixam o mocy 10 mg + 2,5 mg + 5 mg oraz mocy 10 mg + 2,5 mg + 10 mg).

- Nadwrażliwość na substancje czynne, na inne sulfonamidy, na pochodne dihydropirydyny, na inne inhibitory ACE lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quincke'go), związany z uprzednim leczeniem inhibitorami ACE, w wywiadzie (patrz punkt 4.4).
- Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Drugi i trzeci trymestr ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- Laktacja (patrz punkt 4.6).
- Encefalopatia wątrobowa.
- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby.
- Hipokaliemia.
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze.
- Wstrząs, w tym wstrząs kardiogeny.
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory serca (np. zwężenie zastawki aorty dużego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca.
- Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Triplixam z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (patrz punkty 4.5 i 5.1).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wszystkie ostrzeżenia dotyczące poszczególnych substancji czynnych, wymienione poniżej, odnoszą się także do produktu Triplixam.

Specjalne ostrzeżenia

Lit

Zazwyczaj nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu oraz preparatu złożonego zawierającego peryndopryl i indapamid (patrz punkt 4.5).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II (AIIRA) lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry życiowe pacjenta, takie jak: czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi powinny być ściśle monitorowane.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Leki oszczędzające potas, preparaty potasu lub zamienniki soli kuchennej zawierające potas

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu i leków oszczędzających potas, preparatów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas (patrz punkt 4.5).

Neutropenia/ agranulocytoza/ małopłytkowość/ niedokrwistość

Neutropenia lub agranulocytoza, małopłytkowość oraz niedokrwistość były obserwowane u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez innych czynników ryzyka neutropenia występuje rzadko. Peryndopryl należy stosować szczególnie ostrożnie u pacjentów z kolagenozą naczyń, leczonych lekami immunosupresyjnymi, allopurynolem lub prokainamidem, lub gdy czynniki te występują łącznie, szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano zaburzenie czynności nerek. U niektórych z takich pacjentów wystąpiły ciężkie zakażenia, które w niektórych przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. U takich pacjentów należy okresowo kontrolować liczbę krwinek białych. Pacjentów należy poinformować, aby zgłaszali wszelkie objawy zakażenia (np. ból gardła, gorączka), patrz punkt 4.8.

Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy

Rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtani u pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny, w tym peryndoprylem. Obrzęk może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie peryndoprylu i obserwować pacjenta aż do całkowitego ustąpienia objawów. Jeśli obrzęk dotyczy tylko twarzy i warg, zazwyczaj ustępuje bez leczenia, jednak zastosowanie leków przeciwhistaminowych może złagodzić objawy.

Obrzęk naczynioruchowy krtani może być zakończony zgonem. W przypadku, gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtani, co może spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie, czyli podać podskórną roztwór epinefryny 1:1 000 (0,3 ml do 0,5 ml) i (lub) zapewnić drożność dróg oddechowych.

U czarnoskórych pacjentów, otrzymujących inhibitory ACE, donoszono o większej częstotliwości występowania obrzęku naczynioruchowego w porównaniu do pacjentów rasy innej niż czarna.

U pacjentów z obrzękiem naczynioruchowym w wywiadzie, niezwiązanym z leczeniem inhibitorem ACE, może istnieć zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas otrzymywania inhibitora ACE (patrz punkt 4.3).

Rzadko obserwowano obrzęk naczynioruchowy jelit u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Pacjenci zgłaszali ból brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez nudności lub wymiotów); w niektórych przypadkach objawy te nie były poprzedzone obrzękiem twarzy, a stężenie C-1 esterazy było prawidłowe. Obrzęk naczynioruchowy diagnozowano na podstawie tomografii komputerowej, badania ultrasonograficznego lub podczas zabiegu chirurgicznego, a objawy ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej bólu brzucha u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego

U pacjentów przyjmujących inhibitory ACE podczas leczenia odczulającego jadem owadów błonkoskrzydłych (pszczoły, osy) występowały pojedyncze przypadki przedłużających się reakcji rzekomoanafilaktycznych zagrażających życiu. Inhibitory ACE należy stosować z ostrożnością u pacjentów z alergią podczas odczulania, i należy ich unikać u pacjentów poddawanych immunoterapii jadem owadów. U pacjentów wymagających zarówno stosowania inhibitora ACE jak i leczenia odczulającego reakcji tych można jednak uniknąć poprzez czasowe odstawienie inhibitora ACE przynajmniej na 24 godziny przed leczeniem.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL

Rzadko u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, podczas aferezy lipoprotein (LDL) o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, obserwowano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych unikano przez czasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą.

Pacjenci hemodializowani

U pacjentów dializowanych z użyciem błon o dużej przepuszczalności (high-flux, np. AN 69®) i leczonych jednocześnie inhibitorem ACE, donoszono o występowaniu reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego typu lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Ciąża

Nie należy rozpoczynać stosowania inhibitorów ACE podczas ciąży. Jeśli leczenie inhibitorem ACE nie jest konieczne, u pacjentek planujących ciążę należy zmienić leczenie na alternatywną terapię przeciwnadciśnieniową o ustalonym profilu bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży. W momencie potwierdzenia ciąży, należy natychmiast przerwać podawanie inhibitora ACE i, jeśli właściwe, należy rozpocząć leczenie alternatywne (patrz punkty 4.3 i 4.6).

Encefalopatia wątrobowa

W przypadku zaburzeń czynności wątroby, tiazydowe leki moczopędne i tiazydopodobne leki moczopędne mogą powodować encefalopatię wątrobową. Jeśli to wystąpi, należy natychmiast przerwać podawanie leku moczopędnego.

Nadwrażliwość na światło

Po zastosowaniu tiazydowych i tiazydopodobnych leków moczopędnych odnotowano przypadki reakcji nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Jeśli podczas leczenia wystąpi reakcja nadwrażliwości na światło, zaleca się przerwać terapię. Jeśli konieczne okaże się ponowne podanie leku moczopędnego, zaleca się ochronę powierzchni skóry narażonych na działanie słońca lub sztucznych promieni UVA.

Środki ostrożności

Czynność nerek

- W przypadkach ciężkiego zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) leczenie jest przeciwwskazane.

- U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 60 ml/min), przeciwwskazane jest stosowanie produktu Triplixam zawierającego 10 mg peryndoprylu i 2,5 mg indapamidu (tj. Triplixam o mocy 10 mg + 2,5 mg + 5 mg oraz 10 mg + 2,5 mg + 10 mg).

- U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez uprzedniego jawnego zaburzenia czynności nerek, u których badania krwi oceniające czynność nerek wykazały czynnościową niewydolność nerek, należy przerwać leczenie i ewentualnie ponownie rozpocząć albo od mniejszej dawki albo podając tylko jedną substancję czynną.

U tych pacjentów standardowa kontrola medyczna obejmuje okresowe oznaczanie stężenia potasu i kreatyniny, najpierw po 2 tygodniach leczenia, a następnie co 2 miesiące podczas podawania długotrwałego. Niewydolność nerek była zgłaszana głównie u pacjentów z ciężką niewydolnością serca lub z podstawową chorobą nerek, w tym ze zwężeniem tętnicy nerkowej.

Zazwyczaj nie zaleca się stosowania produktu w przypadku obustronnego zwężenia tętnicy nerkowej lub jedynej czynnej nerki.

- Ryzyko niedociśnienia tętniczego i (lub) niewydolności nerek (w przypadku niewydolności serca, utraty wody i elektrolitów, itd.): podczas stosowania peryndoprylu obserwowano wyraźny wpływ na układ renina-angiotensyna-aldosteron, zwłaszcza w przypadku znacznego niedoboru wody i elektrolitów (ściska dieta z małą ilością sodu lub długotrwałe leczenie lekami moczopędnymi), u pacjentów z niskim wyjściowym ciśnieniem tętniczym, u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej, zastoinową niewydolnością serca lub marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem.

Hamowanie tego układu przez inhibitor konwertazy angiotensyny może zatem spowodować, zwłaszcza po pierwszej dawce i podczas pierwszych dwóch tygodni leczenia, nagłe obniżenie ciśnienia tętniczego i (lub) zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu, wskazujące na czynnościową niewydolność nerek. Niekiedy, chociaż rzadko, stan taki może wystąpić nagle i w dowolnym momencie leczenia.

W takich przypadkach leczenie należy rozpocząć od mniejszej dawki i zwiększać ją stopniowo. U pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub chorobą naczyń mózgowych znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego może powodować wystąpienie zawału mięśnia sercowego lub incydentu naczyniowo-mózgowego.

- Tiazydowe leki moczopędne i tiazydopodobne leki moczopędne są w pełni skuteczne u pacjentów z prawidłową lub tylko w niewielkim stopniu zaburzoną czynnością nerek (stężenie kreatyniny w osoczu mniejsze niż 25 mg/l, tj. 220 μmol/l u osób dorosłych). U osób w podeszłym wieku należy zweryfikować stężenie kreatyniny w osoczu, uwzględniając wiek, masę ciała oraz płeć.

Hipowolemia, wtórna do utraty wody i sodu, spowodowana początkowym podawaniem leków moczopędnych, powoduje zmniejszenie przesączania kłębuszkowego. Może to powodować zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w osoczu. Ta przemijająca czynnościowa niewydolność nerek nie powoduje żadnych następstw u osób z prawidłową czynnością nerek, natomiast może nasilić już istniejącą niewydolność nerek.

- U pacjentów z niewydolnością nerek amlodypina może być stosowana w zwykłych dawkach. Zmiany stężeń amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem niewydolności nerek.

- Nie badano działania produktu złożonego Triplixam w zaburzeniu czynności nerek. W razie zaburzenia czynności nerek, dawki produktu Triplixam powinny być takie, jak w przypadku podawania poszczególnych składników oddzielnie.

Niedociśnienie tętnicze i niedobór wody oraz sodu

- W przypadku niedoboru sodu istnieje ryzyko nagłego niedociśnienia tętniczego (zwłaszcza u pacjentów ze zwężeniem tętnicy nerkowej). Dlatego należy przeprowadzać regularne badania, aby nie przeoczyć objawów klinicznych niedoboru wody i elektrolitów, który może się pojawić w przypadku współistniejących wymiotów lub biegunki. U takich pacjentów należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów w osoczu.

Znaczne niedociśnienie tętnicze może wymagać podania soli fizjologicznej we wlewie dożylnym. Przemijające niedociśnienie tętnicze nie jest przeciwwskazaniem do kontynuacji leczenia. Po uzyskaniu dostatecznej objętości krwi i ciśnienia tętniczego, można ponownie rozpocząć leczenie od mniejszej dawki lub stosując tylko jedną substancję czynną.

- Wszystkie leki moczopędne mogą powodować poważne w skutkach zmniejszenie stężenia sodu. Zmniejszenie stężenia sodu może być początkowo bezobjawowe, dlatego niezbędna jest regularna kontrola. Oznaczenia stężenia sodu powinny być częstsze u pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z marskością wątroby (patrz punkty 4.8 i 4.9).

Stężenie potasu

- Skojarzenie indapamidu z peryndoprylem i amlodypiną nie zapobiega wystąpieniu hipokaliemii, zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością nerek. Tak jak w przypadku innych leków przeciwnadciśnieniowych stosowanych w skojarzeniu z lekiem moczopędnym, należy regularnie kontrolować stężenie potasu w osoczu.

- U niektórych pacjentów w trakcie stosowania inhibitorów ACE, w tym peryndoprylu, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynniki ryzyka wystąpienia hiperkaliemii to: niewydolność nerek, pogorszenie czynności nerek, wiek (>70 lat), cukrzyca, stany współistniejące, zwłaszcza odwodnienie, ostre niewyrównanie niewydolności serca, kwasica metaboliczna i jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np. spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementów potasu lub zamienników soli kuchennej zawierających potas albo innych leków, powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna).

Stosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli kuchennej zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować ciężkie zaburzenia rytmu serca, czasami zakończone zgonem. Jeżeli jednoczesne stosowanie wyżej wymienionych preparatów uważa się za właściwe, zaleca się ostrożność i częstą kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

- Podczas stosowania tiazydowych oraz tiazydopodobnych leków moczopędnych występuje duże ryzyko utraty potasu z hipokaliemią. Należy zapobiegać ryzyku wystąpienia zmniejszonych stężeń potasu (<3,4 mmol/l) u pacjentów z grupy ryzyka, takich jak pacjenci w podeszłym wieku i (lub) niedożywieni, niezależnie od tego, czy przyjmują, czy też nie, wiele leków, pacjenci z marskością wątroby z obrzękami i wodobrzuszem, pacjenci z chorobą naczyń wieńcowych i pacjenci z niewydolnością serca.

W takich przypadkach hipokaliemia zwiększa toksyczność glikozydów nasercowych oraz ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca.

W grupie ryzyka znajdują się również pacjenci z wydłużonym odstępem QT w zapisie EKG, bez względu czy etiologia jest wrodzona czy jatrogena.

Hipokaliemia, podobnie jak bradykardia, może sprzyjać wystąpieniu ciężkich zaburzeń rytmu serca, szczególnie *torsade de pointes*, które mogą zakończyć się zgonem.

We wszystkich tych przypadkach konieczne jest częstsze oznaczanie stężenia potasu w osoczu. Pierwsze oznaczenie stężenia potasu w osoczu należy wykonać w pierwszym tygodniu po rozpoczęciu leczenia.

W razie wykrycia zmniejszonego stężenia potasu należy wyrównać niedobór.

Stężenie wapnia

Tiazydowe i tiazydopodobne leki moczopędne mogą zmniejszać wydalanie wapnia z moczem, powodując nieznaczne i przemijające zwiększenie stężenia wapnia w osoczu.

Znaczne zwiększenie stężenia wapnia może być związane z nierozpoznaną nadczynnością przytarczyc. W takich przypadkach leczenie należy przerwać przed badaniem czynności przytarczyc (patrz punkt 4.8).

Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe

Leczeniem nadciśnienia naczyniowo-nerkowego jest rewaskularyzacja. Niemniej jednak, stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny może być korzystne u pacjentów z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym oczekujących na zabieg lub gdy operacja nie jest możliwa.

Jeżeli Triplixam zalecono pacjentowi z rozpoznanym lub podejrzanym zwężeniem tętnicy nerkowej, leczenie należy rozpoczynać w szpitalu od małej dawki. Należy kontrolować czynność nerek i stężenie potasu, ponieważ u niektórych pacjentów rozwijała się czynnościowa niewydolność nerek, ustępująca po zaprzestaniu leczenia.

Kaszel

U pacjentów leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny obserwowano suchy kaszel. Charakteryzuje się on tym, że jest uporczywy oraz ustępuje po przerwaniu leczenia. W razie wystąpienia tego objawu należy rozważyć etiologię jatrogenną. Jeżeli leczenie inhibitorem konwertazy angiotensyny jest nadal preferowane, należy rozważyć możliwość jego kontynuacji.

Miażdżyca tętnic

Ryzyko wystąpienia niedociśnienia występuje u wszystkich pacjentów, jednak szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zaburzeniami krążenia mózgowego, rozpoczynając leczenie od małej dawki.

Przełom nadciśnieniowy

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

Niewydolność serca/ciężka niewydolność serca

Pacjentów z niewydolnością serca należy leczyć z zachowaniem środków ostrożności.

W długookresowym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (III i IV klasa wg NYHA), zanotowano większą częstość wystąpienia obrzęku płuc u pacjentów stosujących amlodypinę w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo. Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy ostrożnie stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

U pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa IV) leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza od zmniejszonej dawki początkowej. Nie należy przerywać podawania beta-adrenolityku u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i niewydolnością wieńcową: do leku beta-adrenolitycznego należy dodać inhibitor ACE.

Zwężenie zastawki aorty lub zastawki dwudzielnej/ kardiomiopatia przerostowa

Inhibitory ACE należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory.

Pacjenci z cukrzycą

U pacjentów z cukrzycą insulinozależną (u których istnieje skłonność do zwiększenia stężenia potasu), leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza, od zmniejszonej dawki początkowej. U pacjentów z cukrzycą leczonych wcześniej doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną należy dokładnie monitorować stężenia glukozy we krwi, zwłaszcza podczas pierwszego miesiąca leczenia inhibitorem ACE.

Kontrolowanie stężenia glukozy we krwi jest istotne u pacjentów z cukrzycą, zwłaszcza w przypadku małego stężenia potasu.

Różnice etniczne

Tak jak w przypadku innych inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę, peryndopryl jest mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia tętniczego u pacjentów rasy czarnej niż u osób innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszego występowania w populacji pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem małej aktywności reniny w osoczu.

Zabiegi chirurgiczne/znieczulenie

Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą powodować niedociśnienie tętnicze w przypadku znieczulenia, zwłaszcza, gdy środek znieczulający ma właściwości hipotensyjne.

Jeśli możliwe, zaleca się przerwać leczenie długo działającymi inhibitorami konwertazy angiotensyny, takimi jak peryndopryl, na dzień przed planowanym zabiegiem chirurgicznym.

Zaburzenie czynności wątroby

Rzadko, stosowanie inhibitorów ACE jest związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczk cholestatycznej, prowadzącego do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których wystąpi żółtaczk, lub zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie inhibitorami ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest przedłużony a wartości AUC są większe; nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Dlatego stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od najmniejszej dawki i zachować ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia jak i podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne powolne zwiększanie dawki oraz odpowiednia kontrola.

Nie badano działania preparatu złożonego Triplixam w zaburzeniu czynności wątroby. Biorąc pod uwagę działanie poszczególnych substancji czynnych produktu złożonego, Triplixam jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz należy zachować ostrożność u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby.

Kwas moczowy

U pacjentów ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego we krwi istnieje zwiększone ryzyko występowania napadów dny moczanowej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić czynność nerek i oznaczyć stężenie potasu. Dawkę początkową należy następnie dostosować w zależności od reakcji ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w przypadkach niedoborów wody i elektrolitów, w celu uniknięcia nagłego niedociśnienia. Zwiększenie dawki amlodypiny u pacjentów w podeszłym wieku wymaga zachowania ostrożności (patrz punkty 4.2 i 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak: niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra niewydolność nerek) w porównaniu z zastosowaniem leku z grupy antagonistów układu RAA w monoterapii (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Produkty lecznicze wywołujące hiperkaliemię

Niektóre leki lub grupy terapeutyczne mogą zwiększać częstość występowania hiperkaliemii: aliskiren, sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne, heparyny, leki immunosupresyjne, takie jak

cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprim. Skojarzone stosowanie tych leków zwiększa ryzyko hiperkaliemii.

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Aliskiren: u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Jednoczesne stosowanie niezalecane

Składnik	Znana interakcja z następującym produktem	Interakcja z innym produktem leczniczym
Peryndopryl/ indapamid	Lit	Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i litu zgłaszano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz toksyczności litu. Nie zaleca się skojarzonego stosowania peryndoprylu i indapamidu z litem, jeśli jednak jednoczesne podawanie jest konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).
Peryndopryl	Aliskiren	U innych osób niż pacjenci z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek zwiększa się ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (patrz punkt 4.4).
	Jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II	Istnieją doniesienia w literaturze, że u pacjentów z jawną chorobą miażdżycową, niewydolnością serca lub z cukrzycą z powikłaniami narządowymi, jednoczesne leczenie inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II wiąże się z większą częstością występowania niedociśnienia tętniczego, omdlenia, hiperkaliemii i pogorszenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), w porównaniu ze stosowaniem pojedynczego środka działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Podwójna blokada (na przykład, przez skojarzenie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II) powinna być ograniczona do indywidualnie określonych przypadków ze ścisłą obserwacją czynności nerek, stężeń potasu i ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).
	Estramustyna	Istnieje ryzyko zwiększonej częstości wystąpienia działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.
	Leki oszczędzające potas (np. triamteren, amilorid), sole potasu	Hiperkaliemia (potencjalnie zakończona zgonem), zwłaszcza w połączeniu z zaburzeniem czynności nerek (addytywne działanie hiperkaliemiczne). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania peryndoprylu z wymienionymi powyżej produktami (patrz punkt 4.4). Jeśli mimo to jednoczesne stosowanie tych produktów jest wskazane, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy. Stosowanie spironolaktonu w niewydolności serca – patrz „ <i>Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności</i> ”.
Amlodypina	Dantrolen (wlew)	U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano migotanie komór zakończone zgonem i zapaść krążeniową, powiązane z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na wystąpienie hipertermii złośliwej i w leczeniu hipertermii złośliwej.
	Grejpfruty lub sok grejpfrutowy	U niektórych pacjentów może być zwiększona biodostępność, co może nasilać obniżenie ciśnienia tętniczego.

Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności

Składnik	Znana interakcja z następującym produktem	Interakcja z innym produktem leczniczym
Peryndopryl/ indapamid	Baklofen	Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe. Należy monitorować ciśnienie tętnicze oraz modyfikować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego, jeżeli to konieczne.

Składnik	Znana interakcja z następującym produktem	Interakcja z innym produktem leczniczym
	Niesteroidowe leki przeciwzapalne – NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy w dużych dawkach)	Jeśli inhibitory ACE są podawane jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. kwasem acetylosalicylowym w dawkach działających przeciwzapalnie, inhibitorami COX-2 i nieselektywnymi NLPZ) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może powodować zwiększone ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z uprzednio istniejącym zaburzeniem czynności nerek. Leczenie skojarzone należy prowadzić ostrożnie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia oraz cyklicznie w późniejszym okresie.
Peryndopryl	Leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące)	Badania epidemiologiczne sugerują, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulina, doustne leki hipoglikemizujące) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem hipoglikemii. Jest to najbardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego i u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.
	Leki moczopędne nieoszczędzające potasu	Pacjenci leczeni lekami moczopędnymi, szczególnie osoby z zaburzeniami gospodarki wodno-elektrolitowej, mogą być narażeni na nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego w trakcie rozpoczynania leczenia inhibitorami ACE. Prawdopodobieństwo działania hipotensyjnego można zmniejszyć przez przerwanie leczenia lekami moczopędnymi, zwiększenie objętości płynów lub podaży soli przed rozpoczęciem leczenia małymi, stopniowo zwiększanymi dawkami peryndoprylu. W nadciśnieniu tętniczym, jeśli wcześniejsze podawanie leków moczopędnych spowodowało zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, należy albo przerwać stosowanie leku moczopędnego przed rozpoczęciem podawania inhibitora ACE, a następnie można ponownie zastosować lek moczopędny nieoszczędzający potasu, albo leczenie inhibitorem ACE należy rozpocząć od małej, stopniowo zwiększanej dawki. W zastoinowej niewydolności serca leczonej lekami moczopędnymi, stosowanie inhibitora ACE należy rozpocząć od bardzo małej dawki, jeśli to możliwe, po zmniejszeniu dawki leku moczopędnego nieoszczędzającego potasu. We wszystkich przypadkach, podczas pierwszych tygodni leczenia inhibitorem ACE, należy monitorować czynność nerek (stężenia kreatyniny).
	Leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton)	Eplerenon lub spironolakton w dawkach od 12,5 mg do 50 mg na dobę z małymi dawkami inhibitorów ACE: w leczeniu pacjentów z niewydolnością serca klasy II do IV (wg NYHA), z frakcją wyrzutową lewej komory <40% oraz wcześniej leczonych inhibitorami ACE i diuretykami pętlowymi, istnieje ryzyko hiperkaliemii, potencjalnie zakończonej zgonem, zwłaszcza w przypadku nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leków w tym skojarzeniu. Przed rozpoczęciem skojarzonego leczenia należy sprawdzić, czy nie występuje hiperkaliemia i zaburzenie czynności nerek. Zaleca się oznaczanie stężenia potasu oraz kreatyniny we krwi raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc.
Indapamid	Leki powodujące <i>torsade de pointes</i>	Z powodu ryzyka hipokaliemii, indapamid należy stosować ostrożnie w przypadku podawania go z produktami leczniczymi, które wywołują <i>torsade de pointes</i> , takimi jak: - leki przeciwarytmiczne klasy IA (chinidyna, hydrochinidyna, dyzopiramid); - leki przeciwarytmiczne klasy III (amiodaron, dofetylid, ibutylid, bretylium, sotalol); - niektóre leki neuroleptyczne (chloropromazyna, cyjamemazyna, lewomepromazyna, tiorydazyna, trifluoperazyna), pochodne benzamidu (amisulpryd, sulpiryd, sultopryd, tiapryd), pochodne butyrofenonu (droperydol, haloperydol), inne neuroleptyki (pimozyd); - inne substancje, takie jak beprydyl, cyzapryd, difemanil, erytromycyna podawana dożylnie, halofantryna, mizolastyna, moksyflokscyna,

<i>Składnik</i>	<i>Znana interakcja z następującym produktem</i>	<i>Interakcja z innym produktem leczniczym</i>
		pentamidyna, sparfloksacyna, winkamina podawana dożylnie, metadon, astemizol, terfenadyna. Należy zapobiegać małym stężeniom potasu i wyrównywać je, jeśli jest to konieczne: kontrolować odstęp QT.
	Amfoterycyna B (<i>iv.</i>), gliko- i mineralokortykosteroidy (stosowane ogólnie), tetrakozaktyd, leki przeczyszczające o działaniu pobudzającym perystaltykę	Zwiększenie ryzyka małego stężenia potasu (działanie addytywne). Należy monitorować stężenie potasu w osoczu i wyrównać je, jeśli konieczne; szczególna uwaga jest wymagana w przypadku stosowania glikozydów naparstnicy. Należy stosować leki przeczyszczające nie pobudzające perystaltyki.
	Glikozydy nasercowe	Małe stężenia potasu sprzyjają wystąpieniu toksycznego działania glikozydów nasercowych. Należy kontrolować stężenia potasu w osoczu, wykonać badanie EKG, a w razie konieczności zmodyfikować leczenie.
	Allopurynol	Jednoczesne leczenie indapamidem może zwiększyć częstość reakcji nadwrażliwości na allopurynol.
Amlodypina	Induktory CYP3A4	Brak dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca) może powodować zmniejszenie stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę jednocześnie z induktorami CYP3A4.
	Inhibitory CYP3A4	Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie stężenia amlodypiny. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Może być konieczny nadzór kliniczny oraz dostosowanie dawki.

Jednoczesne stosowanie wymagające rozważenia

<i>Składnik</i>	<i>Znana interakcja z następującym produktem</i>	<i>Interakcja z innym produktem leczniczym</i>
Peryndopryl/ indapamid/ amlodypina	Leki przeciwdepresyjne typu imipraminy (trójpierścieniowe), leki neuroleptyczne	Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe i zwiększenie ryzyka niedociśnienia ortostatycznego (działanie addytywne).
	Inne leki przeciwnadciśnieniowe	Stosowanie innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych może powodować dodatkowe obniżenie ciśnienia tętniczego.
	Kortykosteroidy, tetrakozaktyd	Oslabienie działania przeciwnadciśnieniowego (retencja soli i wody spowodowana kortykosteroidami).
Peryndopryl	Leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne	Jednoczesne stosowanie z nitrogliceryną, innymi azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia może dodatkowo obniżyć ciśnienie tętnicze.
	Allopurynol, leki cytostatyczne lub immunosupresyjne, kortykosteroidy stosowane ogólnie lub prokainamid	Jednoczesne stosowanie z inhibitorami ACE może prowadzić do zwiększonego ryzyka wystąpienia leukopenii.
	Leki znieczulające	Inhibitory ACE mogą nasilać działanie hipotensyjne niektórych leków znieczulających.

Składnik	Znana interakcja z następującym produktem	Interakcja z innym produktem leczniczym
	Leki moczopędne (tiazydowe lub pętlowe)	Uprzednie leczenie dużymi dawkami leków moczopędnych może powodować odwodnienie oraz ryzyko niedociśnienia tętniczego podczas rozpoczynania leczenia peryndoprylem.
	Gliptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna)	U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE występuje zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego ze względu na powodowane przez gliptyny zmniejszenie aktywności dipeptydylopeptydazy IV (DPP-IV).
	Leki działające sympatykomimetycznie	Leki działające sympatykomimetycznie mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.
	Sole złota	U pacjentów leczonych preparatami złota w iniekcjach (aurotiojabłczan sodu) i otrzymujących jednocześnie inhibitor ACE, w tym peryndopryl, rzadko donoszono o reakcjach przypominających objawy jak po podaniu azotanów (<i>nitritoid reactions</i>) – nagle zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie).
Indapamid	Metformina	Kwasica mleczanowa po metforminie, spowodowana czynnościową niewydolnością nerek związaną ze stosowaniem leków moczopędnych, a szczególnie diuretyków pętlowych. Nie należy stosować metforminy, jeśli stężenie kreatyniny w osoczu jest większe niż 15 mg/l (135 μmol/l) u mężczyzn i 12 mg/l (110 μmol/l) u kobiet.
	Środki kontrastujące zawierające jod	W przypadku odwodnienia spowodowanego lekami moczopędnymi, istnieje zwiększone ryzyko rozwoju ostrej niewydolności nerek, szczególnie, jeśli zastosowano duże dawki środków kontrastujących zawierających jod. Przed zastosowaniem środka kontrastującego zawierającego jod należy odpowiednio nawodnić pacjenta.
	Wapń (sole)	Ryzyko zwiększonego stężenia wapnia we krwi w wyniku zmniejszonego wydalania wapnia z moczem.
	Cyklosporyna	Ryzyko zwiększonego stężenia kreatyniny, bez zmian stężenia cyklosporyny w surowicy, nawet w przypadku braku niedoborów wody i soli.
Amlodypina	Atorwastatyna, digoksyna, warfaryna lub cyklosporyna	W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina nie wpływała na właściwości farmakokinetyczne atorwastatyny, digoksyny, warfaryny lub cyklosporyny.
	Symwastatyna	Wielokrotne jednoczesne podanie dawek 10 mg amlodypiny z 80 mg symwastatyny powodowało zwiększenie o 77% narażenia na symwastatynę, w porównaniu do podawania symwastatyny w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę należy ograniczyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Biorąc pod uwagę działanie poszczególnych składników tego produktu złożonego na ciążę i laktację, nie zaleca się stosowania produktu Triplixam podczas pierwszego trymestru ciąży. Triplixam jest przeciwwskazany podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży.

Triplixam jest przeciwwskazany podczas laktacji. Zatem należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Triplixam, biorąc pod uwagę znaczenie leczenia dla matki.

Ciąża

Peryndopryl

Nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE podczas pierwszego trymestru ciąży (patrz punkt 4.4). Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności w następstwie narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są ostateczne, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Pacjentki planujące ciążę powinny mieć zastosowaną alternatywną terapię hipotensyjną o ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas ciąży, chyba że kontynuowane leczenie inhibitorami ACE jest niezbędne. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeżeli wskazane, wdrożyć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że narażenie na inhibitor ACE w drugim i trzecim trymestrze wywołuje działanie toksyczne na ludzki płód (zmniejszona czynność nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i toksyczny wpływ na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3).

W przypadku narażenia na inhibitory ACE podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzenie badania ultrasonograficznego nerek i czaszki.

Noworodki, których matki przyjmowały inhibitory ACE, należy uważnie obserwować, z powodu możliwości wystąpienia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Indapamid

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania indapamidu u kobiet w okresie ciąży. Przedłużone narażenie na lek tiazydowy podczas trzeciego trymestru ciąży może zmniejszyć objętość osocza u matki, jak również przepływ maciczno-łożyskowy krwi, co może powodować niedokrwienie łożyska i płodu oraz opóźnienie wzrostu. Ponadto donoszono o rzadkich przypadkach hipoglikemii i małopłytkowości u noworodków, które były narażone w okresie okołoporodowym.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Amlodypina

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach po dużych dawkach obserwowano toksyczny wpływ na rozród (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Triplixam jest przeciwwskazany podczas laktacji.

Peryndopryl

Ponieważ brak informacji odnośnie stosowania peryndoprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się jego podawania, zwłaszcza w przypadku karmienia piersią noworodka lub wcześniaka. Wskazane są alternatywne metody leczenia o lepszym profilu bezpieczeństwa.

Indapamid

Istnieją niewystarczające dane dotyczące przenikania indapamidu/ metabolitów do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt.

Indapamid jest podobny do tiazydowych leków moczopędnych, których stosowanie podczas karmienia piersią było powiązane ze zmniejszeniem a nawet zahamowaniem wydzielania mleka.

Może wystąpić nadwrażliwość na pochodne sulfonamidów i hipokaliemia.

Amlodypina

Nie wiadomo czy amlodypina przenika do mleka.

Płodność

Peryndopryl i indapamid

Badania toksycznego działania na rozrodczość nie wykazały wpływu na płodność samic i samców szczurów (patrz punkt 5.3). Nie należy spodziewać się wpływu na płodność u ludzi.

Amlodypina

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia donoszono o przemijających zmianach biochemicznych w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania

amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu na szczurach zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań nad wpływem produktu Triplixam na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Peryndopryl i indapamid nie wpływają na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, lecz u niektórych pacjentów mogą wystąpić indywidualne reakcje związane z obniżeniem ciśnienia tętniczego.

Amlodypina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zdolność reagowania może ulec osłabieniu, jeśli u pacjenta wystąpią zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie, znużenie lub nudności. W takim przypadku zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona. Zaleca się ostrożność, zwłaszcza na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące po oddzielnym podaniu peryndoprylu, indapamidu i amlodypiny to: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, parestezja, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, senność, zaburzenia widzenia, szum uszny, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy, niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem), kaszel, duszność, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, zaparcie, biegunka, zaburzenie smaku, nudności, niestrawność, wymioty), świąd, wysypka, wysypki grudkowo-plamkowe, kurcze mięśni, obrzęk okolicy kostek, astenia, obrzęk i zmęczenie.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas leczenia peryndoprylem, indapamidem lub amlodypiną obserwowano następujące działania niepożądane, uszeregowane według następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Peryndopryl	Indapamid	Amlodypina
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa	Bardzo rzadko	-	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Eozynofilia	Niezbyt często*	-	-
	Agranulocytoza (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	-
	Niedokrwistość aplastyczna	-	Bardzo rzadko	-
	Pancytopenia	Bardzo rzadko	-	-
	Leukopenia (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Neutropenia (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-	-
	Niedokrwistość hemolityczna	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	-
Małopłytkowość (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	-	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu	Hipoglikemia (patrz punkty 4.4 i 4.5)	Niezbyt często*	-	-

i odżywiania	Hiperkaliemia przemijająca po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*	-	-
	Hiponatremia (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często*	Nieznana	-
	Hiperglikemia	-	-	Bardzo rzadko
	Hiperkalcemia	-	Bardzo rzadko	-
	Utrata potasu z hipokaliemią, szczególnie ciężka u pewnych pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	-	Nieznana	-
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	-	-	Niezbyt często
	Zmiany nastroju (w tym lęk)	Niezbyt często	-	Niezbyt często
	Depresja	-	-	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	Niezbyt często	-	-
	Stan splątania	Bardzo rzadko	-	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Często	-	Często
	Ból głowy	Często	Rzadko	Często
	Parestezje	Często	Rzadko	Niezbyt często
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	Często	Rzadko	-
	Senność	Niezbyt często*	-	Często
	Niedoczulica	-	-	Niezbyt często
	Zaburzenie smaku	Często	-	Niezbyt często
	Drżenie	-	-	Niezbyt często
	Omdlenie	Niezbyt często*	Nieznana	Niezbyt często
	Wzmoczone napięcie	-	-	Bardzo rzadko
	Neuropatia obwodowa	-	-	Bardzo rzadko
	Zaburzenie pozapiramidowe (zespół pozapiramidowy)	-	-	Nieznana
	Udar, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-	-
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia	Często	Nieznana	Niezbyt często
	Podwójne widzenie	-	-	Niezbyt często
	Krótkowzroczność	-	Nieznana	-
	Zamazane widzenie	-	Nieznana	-
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny	Często	-	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Niezbyt często*	-	Często
	Tachykardia	Niezbyt często*	-	-
	Dławica piersiowa (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-	-
	Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko

	Zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-	Bardzo rzadko
	Częstoskurcz typu <i>torsade de pointes</i> (potencjalnie zakończony zgonem), patrz punkty 4.4 i 4.5	-	Nieznana	-
Zaburzenia naczyniowe	Nagle zaczerwienienie, zwłaszcza twarzy	-	-	Często
	Niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem), patrz punkt 4.4	Często	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Zapalenie naczyń krwionośnych	Niezbyt często*	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel (patrz punkt 4.4)	Często	-	Bardzo rzadko
	Duszność	Często	-	Niezbyt często
	Skurcz oskrzeli	Niezbyt często	-	-
	Eozynofilowe zapalenie płuc	Bardzo rzadko	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha	Często	-	Często
	Zaparcie	Często	Rzadko	Niezbyt często
	Biegunka	Często	-	Niezbyt często
	Niestrawność	Często	-	Niezbyt często
	Nudności	Często	Rzadko	Często
	Wymioty	Często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Niezbyt często	Rzadko	Niezbyt często
	Zmieniona czynność jelit	-	-	Niezbyt często
	Rozrost dziąseł	-	-	Bardzo rzadko
	Zapalenie trzustki	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zapalenie błony śluzowej żołądka	-	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	Nieznana	Bardzo rzadko
	Żółtaczka	-	-	Bardzo rzadko
	Nieprawidłowa czynność wątroby	-	Bardzo rzadko	-
	Możliwe wystąpienie encefalopatii wątrobowej w przypadku niewydolności wątroby (patrz punkty 4.3 i 4.4)	-	Nieznana	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często	-	Niezbyt często
	Wysypka	Często	-	Niezbyt często
	Wysypka grudkowo-plamkowa	-	Często	-
	Pokrzywka (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Łysienie	-	-	Niezbyt często
	Plamica	-	Niezbyt często	Niezbyt często

	Odbarwienie skóry	-	-	Niezbyt często
	Nadmierne pocenie się	Niezbyt często	-	Niezbyt często
	Osutka	-	-	Niezbyt często
	Reakcja nadwrażliwości na światło	Niezbyt często*	Nieznana (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
	Pemfigoid	Niezbyt często*	-	-
	Rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko	-	Bardzo rzadko
	Zespół Stevensa-Johnsona	-	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Złuszczające zapalenie skóry	-	-	Bardzo rzadko
	Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka	-	Bardzo rzadko	-
	Obrzęk Quincke'go	-	-	Bardzo rzadko
	Możliwe nasilenie istniejącego wcześniej tocznia rumieniowatego uogólnionego	-	Nieznana	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kurcze mięśni	Często	-	Niezbyt często
	Obrzęk okolicy kostek	-	-	Często
	Ból stawów	Niezbyt często*	-	Niezbyt często
	Ból mięśni	Niezbyt często*	-	Niezbyt często
	Ból pleców	-	-	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, częstomocz	-	-	Niezbyt często
	Ostra niewydolność nerek	Bardzo rzadko	-	-
	Niewydolność nerek	Niezbyt często	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia erekcji	Niezbyt często	-	Niezbyt często
	Ginekomastia	-	-	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często	-	Niezbyt często
	Zmęczenie	-	Rzadko	Często
	Obrzęk	-	-	Często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często*	-	Niezbyt często
	Ból	-	-	Niezbyt często
	Złe samopoczucie	Niezbyt często*	-	Niezbyt często
	Obrzęk obwodowy	Niezbyt często*	-	-
Badania diagnostyczne	Gorączka	Niezbyt często*	-	-
	Zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała	-	-	Niezbyt często
	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	Niezbyt często*	-	-
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Niezbyt często*	-	-
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	Rzadko	-	-
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Rzadko	Nieznana	Bardzo rzadko
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko	-	-

	Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie (patrz punkty 4.4 i 4.5)	-	Nieznana	-
	Zwiększenie stężenia glukozy we krwi	-	Nieznana	-
	Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi	-	Nieznana	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	Niezbyt często*	-	-

* Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie ma danych dotyczących przedawkowania produktu Triplixam u ludzi.

Preparat złożony zawierający peryndopryl i indapamid

Objawy

Najbardziej prawdopodobne objawy niepożądane przedawkowania to: niedociśnienie tętnicze, niekiedy z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, kurczami mięśni, zawrotami głowy, sennością, stanem splątania, oligurią, która może prowadzić do anurii (z powodu hipowolemii). Mogą wystąpić zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej (małe stężenie sodu, małe stężenie potasu).

Leczenie

Pierwsze czynności, jakie należy podjąć, to szybkie usunięcie zażytego produktu(ów) przez płukanie żołądka i (lub) podanie węgla aktywowanego, a następnie uzupełnianie niedoborów wodno-elektrolitowych, w warunkach specjalistycznej opieki medycznej, aż do powrotu do wartości prawidłowych.

W razie wystąpienia znacznego niedociśnienia tętniczego należy ułożyć pacjenta w pozycji na plecach z głową umieszczoną niżej. Jeżeli konieczne, należy podać we wlewie dożylnym izotoniczny roztwór chlorku sodu lub w inny sposób uzupełnić niedobory płynów. Peryndoprylat, będący czynnym metabolitem peryndoprylu, może być usuwany przez dializę (patrz: punkt 5.2).

Amlodypina

Doświadczenia z umyślnym przedawkowaniem u ludzi są ograniczone.

Objawy

Dostępne dane wskazują, że duże przedawkowanie może prowadzić do znacznego rozszerzenia naczyń obwodowych oraz możliwej odruchowej tachykardii. Donoszono o znacznym i prawdopodobnie długotrwałym obniżeniu ciśnienia tętniczego, prowadzącym do wstrząsu, w tym wstrząsu zakończonym zgonem.

Leczenie

Klinicznie znamienne niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu.

W celu przywrócenia napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia tętniczego, można zastosować lek zwężający naczynia krwionośne, pod warunkiem, że nie ma dla niego przeciwwskazań. Dożylne podanie glukonianu wapnia może być korzystne w celu odwrócenia skutków blokady kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach warto rozważyć płukanie żołądka. U zdrowych ochotników zastosowanie węgla aktywowanego do 2 godzin po podaniu 10 mg amlodypiny zmniejszyło szybkość absorpcji amlodypiny. Dializa najprawdopodobniej nie przyniesie spodziewanych korzyści, ponieważ amlodypina silnie wiąże się z białkami.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Preparaty złożone zawierające inhibitory konwertazy angiotensyny, antagonistów wapnia i diuretyki.

Kod ATC: C09BX01.

Triplixam jest produktem złożonym, zawierającym trzy substancje czynne o działaniu przeciwnadciśnieniowym, o uzupełniających się mechanizmach działania, pozwalających kontrolować ciśnienie krwi u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym. Peryndopryl z arginina jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę, indapamid – chlorosulfamylowym lekiem moczopędnym, a amlodypina - antagonistą wapnia, należącym do grupy dihydropirydyny.

Farmakologiczne właściwości produktu Triplixam wynikają z działania poszczególnych substancji czynnych. Dodatkowo, skojarzenie peryndoprylu i indapamidu wykazuje addytywne działanie obniżające ciśnienie tętnicze.

Mechanizm działania

Związany z peryndoprylem

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitor ACE). Enzym ten przekształca angiotensynę I w angiotensynę II, substancję kurczącą naczynia; dodatkowo enzym konwertujący pobudza wydzielanie aldosteronu w korze nadnerczy oraz pobudza rozkład bradykininy, substancji rozszerzającej naczynia, do nieczynnych heptapeptydów.

Skutkiem powyższego jest:

- zmniejszenie wydzielania aldosteronu;
- zwiększenie aktywności reninowej osocza, ponieważ aldosteron przestaje wywoływać ujemne sprzężenie zwrotne;
- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego, zwłaszcza w łożysku naczyniowym mięśni i w nerkach, bez towarzyszącego zatrzymania soli i wody oraz odruchowej tachykardii (w długotrwałym leczeniu).

Działanie przeciwnadciśnieniowe peryndoprylu występuje także u pacjentów z małym lub prawidłowym stężeniem reniny.

Peryndopryl działa za pośrednictwem swojego czynnego metabolitu, peryndoprylatu. Inne metabolity są nieaktywne.

Peryndopryl zmniejsza pracę mięśnia sercowego przez:

- działanie rozszerzające naczynia żyłne, prawdopodobnie na drodze modyfikacji metabolizmu prostaglandyn: zmniejsza obciążenie wstępne (preload);
- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego: zmniejsza obciążenie następcze (afterload).

Badania przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca wykazały:

- zmniejszenie ciśnienia napełniania lewej i prawej komory;
- zmniejszenie całkowitego oporu obwodowego;
- zwiększenie pojemności minutowej serca i poprawę wskaźnika sercowego;
- zwiększenie całkowitych regionalnych przepływów przez mięśnie.

Wyniki testu wysiłkowego uległy również poprawie.

Związany z indapamidem

Indapamid jest pochodną sulfonamidową z pierścieniem indolowym, o właściwościach farmakologicznych zbliżonych do tiazydowych leków moczopędnych. Indapamid hamuje wchłanianie zwrotne sodu w części korowej nerek. Powoduje to zwiększenie wydalania sodu i chlorków w moczu, oraz w mniejszym stopniu wydalanie potasu i magnezu, zwiększając w ten sposób wytwarzanie moczu i działając przeciwnadciśnieniowo.

Związany z amlodypiną

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapniowych należącym do grupy dihydropirydyny (powolny bloker kanału wapniowego lub antagonistą wapnia) i hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń.

Działanie farmakodynamiczne

Związane z peryndoprylem i indapamidem

U pacjentów z nadciśnieniem, niezależnie od wieku, preparat złożony zawierający peryndopryl i indapamid wywołuje zależne od dawki działanie obniżające ciśnienie tętnicze zarówno skurczowe jak i rozkurczowe, w pozycji leżącej lub stojącej. Podczas badań klinicznych obserwowano, że jednoczesne podawanie peryndoprylu i indapamidu powodowało obniżenie ciśnienia tętniczego typu synergicznego w porównaniu z każdym składnikiem podanym osobno.

Związane z peryndoprylem

Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim. Obserwuje się zmniejszenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, w pozycji leżącej i stojącej.

Działanie przeciwnadciśnieniowe po jednej dawce jest największe po 4-6 godzinach i utrzymuje się przez 24 godziny.

Po 24 godzinach znaczna część aktywności enzymu konwertującego, około 80%, jest nadal zablokowana.

U pacjentów odpowiadających na leczenie, normalizacja ciśnienia tętniczego osiągnięta jest po jednym miesiącu i utrzymuje się bez tachyfilaksji.

Zaprzestanie leczenia nie wywiera efektu „z odbicia” na nadciśnienie.

Peryndopryl ma właściwości rozszerzające naczynia i przywraca elastyczność głównych pni tętniczych, koryguje histomorfometryczne zmiany w tętnicach oporowych i zmniejsza przerost lewej komory serca.

Jeśli istnieje potrzeba, dodanie tiazydowego leku moczopędnego prowadzi do addytywnego efektu synergicznego.

Połączenie inhibitora enzymu konwertującego angiotensynę z tiazydowym lekiem moczopędnym zmniejsza ryzyko hipokaliemii związanej z samym lekiem moczopędnym.

Związane z indapamidem

Indapamid w monoterapii ma działanie hipotensyjne, które utrzymuje się przez 24 godziny. Działanie to występuje po dawkach, przy których właściwości moczopędne są bardzo małe.

Działanie hipotensyjne jest proporcjonalne do poprawy podatności tętnic oraz zmniejszenia całkowitego i tętniczekowego oporu naczyń obwodowych.

Indapamid zmniejsza przerost lewej komory serca.

Gdy przekracza się dawkę tiazydowego leku moczopędnego i tiazydopodobnych leków moczopędnych, działanie hipotensyjne osiąga *plateau*, natomiast działania niepożądane nadal się zwiększają. Jeżeli leczenie jest nieskuteczne, nie należy zwiększać dawki.

Ponadto, wykazano, że w leczeniu krótko-, średnio- i długookresowym pacjentów z nadciśnieniem tętniczym indapamid:

- nie ma wpływu na gospodarkę lipidową: triglicerydy, LDL-cholesterol i HDL-cholesterol;
- nie ma wpływu na gospodarkę węglowodanową, nawet u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym.

Związane z amlodypiną

Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania amlodypiny wynika z bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm, w którym amlodypina zmniejsza objawy dławicowe, nie jest w pełni ustalony, ale wiadomo, że amlodypina redukuje następstwa niedokrwienia w dwóch mechanizmach:

- amlodypina rozszerza obwodowe tętniczki i w ten sposób zmniejsza całkowite opory obwodowe (afterload), które muszą być pokonane przez mięsień sercowy. Ponieważ częstość akcji serca pozostaje stała, zmniejszenie obciążenia redukuje zapotrzebowanie mięśnia serca na energię i zmniejsza zużycie tlenu.
- prawdopodobnie amlodypina rozszerza też główne tętnice wieńcowe i tętniczki wieńcowe, zarówno w obszarze zdrowym jak i niedokrwionym. Takie rozszerzenie naczyń zwiększa zaopatrzenie w tlen u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (dławica Prinzmetal'a).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jednorazowa dawka dobową powoduje klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej przez okres 24 godzin. Ze względu na powolny początek działania, amlodypina nie powoduje ostrego niedociśnienia tętniczego.

Amlodypina nie powoduje żadnych metabolicznych działań niepożądanych lub zmian w stężeniu lipidów w osoczu, jest odpowiednia dla pacjentów z astmą, cukrzycą i dną moczanową.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nie prowadzono badań produktu Triplixam w odniesieniu do wskaźników chorobowości i śmiertelności (badania morbidity-mortality).

Peryndopryl i indapamid

W wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z aktywną kontrolą, badaniu PICXEL oceniano z użyciem echokardiografii działanie preparatu złożonego zawierającego peryndopryl i indapamid na przerost lewej komory serca (ang. LVH) wobec monoterapii enalaprylem.

W badaniu PICXEL pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, z przerostem lewej komory serca (określonym jako wskaźnik masy lewej komory (ang. LVMI) $> 120 \text{ g/m}^2$ u mężczyzn i $> 100 \text{ g/m}^2$ u kobiet) byli randomizowani do grupy otrzymującej 2 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne 2,5 mg peryndoprylu z arginina) i 0,625 mg indapamid lub 10 mg enalaprylu raz na dobę przez rok leczenia. Dawka była dostosowana według kontroli ciśnienia krwi, wynosiła do 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne 10 mg peryndoprylu z arginina) i 2,5 mg indapamid lub 40 mg enalaprylu raz na dobę. Tylko 34% osób pozostało leczonych dawką 2 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne 2,5 mg peryndoprylu z arginina) i 0,625 mg indapamid (*versus* 20% osób leczonych 10 mg enalaprylu).

Pod koniec leczenia wartość LVMI zmniejszyła się znacznie bardziej w grupie otrzymującej peryndopryl i indapamid ($-10,1 \text{ g/m}^2$) niż w grupie otrzymującej enalapryl ($-1,1 \text{ g/m}^2$) w całej randomizowanej populacji pacjentów. Między grupami różnica w zmianie wartości LVMI wynosiła $-8,3$ (95% CI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Lepsze działanie na wartość LVMI osiągnięto w przypadku większych dawek peryndoprylu i indapamid niż dawek w produkcie zawierającym 2,5 mg i 0,625 mg oraz w produkcie zawierającym 5 mg i 1,25 mg.

Oдноśnie ciśnienia krwi, oszacowane średnie różnice między grupami w randomizowanej populacji wynosiły $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$) odpowiednio dla ciśnienia krwi skurczowego oraz $-2,3 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-3,6, -0,9)$, $p = 0,0004$) dla ciśnienia krwi rozkurczowego, na korzyść grupy otrzymującej peryndopryl i indapamid.

Badanie ADVANCE było wielośrodkową, międzynarodową, randomizowaną próbą kliniczną o schemacie wieloczynnikowym 2 × 2. Celami badania było określenie korzyści z obniżania ciśnienia tętniczego przy zastosowaniu preparatu złożonego peryndoprylu z indapamidem w porównaniu z placebo przy zachowaniu dotychczasowego leczenia (porównanie w warunkach podwójnie ślepej próby) oraz określenie korzyści strategii intensywnej kontroli glikemii w oparciu o gliklazyd w postaci MR (docelowe stężenie HbA1c - 6,5% lub poniżej) w porównaniu ze standardową kontrolą glikemii (Badanie: Prospective Randomised Open Study with Blinded Evaluation, PROBE) w odniesieniu do poważnych zdarzeń makronaczyniowych i mikronaczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Pierwotnym punktem końcowym badania było połączenie zdarzeń makronaczyniowych (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem, udar niezakończony zgonem) oraz mikronaczyniowych (nowe lub ulegające pogorszeniu przypadki nefropatii i retinopatii).

Ogółem włączono do badania 11 140 chorych na cukrzycę typu 2 (średnie wartości: wiek 66 lat, BMI 28 kg/m², czas trwania cukrzycy 8 lat, HbA1c 7,5% i ciśnienie tętnicze 145/81 mmHg). Wśród nich 83% miało nadciśnienie tętnicze, 32% i 10% miało w wywiadzie odpowiednio chorobę makronaczyniową i mikronaczyniową a 27% miało mikroalbuminurię. Równoczesne leczenie obejmowało leki hipotensyjne (75%), leki hipolipemizujące (35%, głównie statyny 28%), kwas acetylosalicylowy i inne leki przeciwplatekcyjne (47%).

Po 6-tygodniowej otwartej fazie przedrandomizacyjnej (run-in) przyjmowania preparatu złożonego peryndoprylu z indapamidem i standardowej kontroli glikemii, pacjenci zostali w sposób losowy przydzieleni do grupy placebo (n=5 571) i grupy leczonej skojarzeniem peryndoprylu i indapamidem (n=5 569).

Po średnim okresie obserwacji 4,3 roku, leczenie preparatem złożonym peryndoprylu z indapamidem spowodowało znaczące zmniejszenie o 9% względnego ryzyka pierwotnego punktu końcowego (95% CI [0,828; 0,996], p = 0,041).

Ta korzyść była głównie spowodowana znaczącym zmniejszeniem względnego ryzyka śmiertelności całkowitej o 14% (95% CI [0,75; 0,98], p=0,025), śmiertelności sercowo-naczyniowej o 18% (95% CI [0,68; 0,98], p=0,027) i wszystkich powikłań nerkowych o 21% (95% CI [0,74; 0,86], p<0,001) w grupie leczonej skojarzeniem peryndoprylu i indapamidem w porównaniu do grupy placebo.

W podgrupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym odnotowano znaczące zmniejszenie ryzyka liczonych łącznie poważnych zdarzeń makronaczyniowych i mikronaczyniowych o 9% (95% CI [0,82; 1,00], p=0,052) w porównaniu z grupą placebo.

Odnotowano także znaczące zmniejszenie względnego ryzyka śmiertelności całkowitej o 16% (95% CI [0,73; 0,97], p=0,019), śmiertelności sercowo-naczyniowej o 20% (95% CI [0,66; 0,97], p=0,023) i wszystkich powikłań nerkowych o 20% (95% CI [0,73; 0,87], p<0,001) w grupie leczonej skojarzeniem peryndoprylu i indapamidem w porównaniu do grupy placebo.

Korzyści interwencji obniżającej ciśnienie tętnicze były niezależne od korzyści obserwowanych przy strategii intensywnej kontroli glikemii.

Amlodypina

Badanie Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby (badanie morbidity-mortality) w celu porównania nowych terapii: amlodypiną w dawce 2,5-10 mg/dobę (antagonista wapnia) lub lizynoprylem w dawce 10-40 mg/dobę (inhibitor ACE) jako leczenie pierwszego rzutu z tiazydowym lekiem moczopędnym – chlortalidonem w dawce 12,5-25 mg/dobę u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym.

33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku 55 lat lub starszych zostało losowo przydzielonych do grup i poddanych średnio 4,9-letniej obserwacji. Pacjenci mieli przynajmniej jeden z czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym: zawał mięśnia sercowego lub udar w wywiadzie (w okresie powyżej 6 miesięcy od włączenia do badania), lub udokumentowaną miażdżycę naczyń (51,5%), cukrzycę typu 2 (36,1%), HDL-C<35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory serca rozpoznany w badaniu EKG lub za pomocą echokardiografii (20,9%), palenie tytoniu (21,9%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym były zakończone śmiercią przypadki choroby niedokrwiennej serca lub zawały mięśnia sercowego niezakończone zgonem. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego w grupie chorych otrzymujących amlodypinę i chlortalidon: RR 0,98 (95% CI (0,90-1,70) p=0,65). Wśród drugorzędownych punktów końcowych, częstość niewydolności serca (składowa złożonego punktu końcowego sercowo-naczyniowego) była istotnie większa w grupie otrzymującej amlodypinę w porównaniu z grupą otrzymującą chlortalidon (10,2% vs 7,7%, RR 1,38 (95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Niemniej jednak nie stwierdzono istotnej różnicy w śmiertelności z wszystkich przyczyn u pacjentów otrzymujących amlodypinę i chlortalidon, RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

Dane badań klinicznych dotyczące podwójnej blokady układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA)

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących stosowania produktu Triplixam u dzieci.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań produktu Triplixam we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej w leczeniu nadciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.2 – informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Triplixam

Jednoczesne podanie peryndoprylu, indapamidu i amlodypiny nie zmienia ich właściwości farmakokinetycznych w porównaniu do podania tych środków oddzielnie.

Peryndopryl

Wchłanianie i biodostępność

Po podaniu doustnym peryndopryl wchłania się szybko, a maksymalne stężenie osiąga w ciągu 1 godziny (peryndopryl jest prekursorem leku a peryndoprylat – aktywnym metabolitem). Okres

półtrwania peryndoprylu wynosi 1 godzinę. Spożycie pokarmu zmniejsza przemianę w peryndoprylat, a w związku z tym biodostępność; peryndopryl z arginina należy przyjmować doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, rano, przed posiłkiem.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji niezwiązanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg. Stopień wiązania z białkami osocza wynosi 20%, głównie z enzymem konwertującym angiotensynę, lecz jest zależny od stężenia.

Metabolizm

Peryndopryl jest prekursorem leku. 27% podanego peryndoprylu dociera do krwiobiegu w postaci czynnego metabolitu peryndoprylatu. Oprócz czynnego peryndoprylatu występuje 5 metabolitów, wszystkie są nieczynne. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu jest osiągane w ciągu 3-4 godzin.

Eliminacja

Peryndoprylat jest wydalany z moczem, a końcowy okres półtrwania jego niezwiązanej frakcji wynosi około 17 godzin, co prowadzi do stanu stacjonarnego w ciągu 4 dni.

Liniowość/nieliniowość

Wykazano liniową zależność pomiędzy dawką peryndoprylu a jego stężeniem w osoczu.

Szczególne grupy pacjentów

- *Pacjenci w podeszłym wieku*: wydalanie peryndoprylatu jest wolniejsze u pacjentów w podeszłym wieku, a także u pacjentów z niewydolnością serca czy nerek.
- *Zaburzenie czynności nerek*: w przypadku niewydolności nerek wskazane jest dostosowanie dawkowania zależnie od stopnia zaburzenia czynności nerek (klirensu kreatyniny).
- *W przypadku dializy*: klirens peryndoprylatu wynosi 70 ml/min.
- *Pacjenci z marskością wątroby*: właściwości farmakokinetyczne peryndoprylu są zmienione, klirens wątrobowy macierzystej cząsteczki jest zmniejszony o połowę. Jednak ilość powstającego peryndoprylatu nie zmniejsza się, a tym samym modyfikacja dawkowania nie jest konieczna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Indapamid

Wchłanianie

Indapamid jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu występuje w przybliżeniu po 1 godzinie od podania doustnego produktu.

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza wynosi 79%.

Metabolizm i eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 14 do 24 godzin (średnio 18 godzin). Podanie wielokrotne nie prowadzi do kumulacji.

Eliminacja przebiega głównie z moczem (70% dawki) i kałem (22% dawki), w postaci nieczynnych metabolitów.

Szczególne grupy pacjentów

Właściwości farmakokinetyczne nie zmieniają się u pacjentów z niewydolnością nerek.

Amlodypina

Wchłanianie i biodostępność

Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych, amlodypina jest dobrze wchłaniana i maksymalne stężenie we krwi obserwuje się po 6-12 godzinach po zastosowaniu dawki. Całkowita biodostępność wynosi od 64% do 80%.

Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. W badaniach *in vitro* wykazano, że około 97,5% krążącej amlodypiny jest związane z białkami osocza.

Metabolizm

Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, 10% macierzystego leku i 60% metabolitów jest wydalane z moczem.

Eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza wynosi około 35-50 godzin i jest stały przy dawkowaniu raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

- Stosowanie u osób w podeszłym wieku: czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest u osób w podeszłym wieku podobny, jak i u osób młodszych. Klirens amlodypiny wykazuje tendencję do zmniejszania się, co powoduje zwiększenie wartości AUC i okresu półtrwania w fazie eliminacji u osób w podeszłym wieku. U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca pole pod krzywą stężenia leku w czasie i okres półtrwania w fazie eliminacji zwiększają się odpowiednio do wieku.

- Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby: dostępne są bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z niewydolnością wątroby mają zmniejszony klirens amlodypiny, czego wynikiem jest dłuższy okres półtrwania oraz zwiększenie wartości AUC o około 40-60%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Peryndopryl

W badaniach toksyczności przewlekłej po podaniu doustnym (szczury i małpy), narządem narażonym były nerki, których uszkodzenia były odwracalne.

W badaniach *in vitro* i *in vivo* nie zaobserwowano działania mutagennego.

Badania toksycznego wpływu na rozrodczość (szczury, myszy, króliki i małpy) nie wykazały działania embriotoksycznego ani teratogennego. Jednakże wykazano, że inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, jako grupa, powodują działania niepożądane poprzez opóźnianie rozwoju płodu, prowadzące do śmierci płodu i wad wrodzonych u gryzoni i królików, uszkodzenia nerek i zwiększenia śmiertelności około- i poporodowej. Płodność nie była zaburzona ani u samców ani u samic szczurów.

Podczas długookresowych badań przeprowadzonych na szczurach i myszach nie obserwowano działania rakotwórczego.

Indapamid

Zastosowanie doustne dużych dawek (od 40 do 8000 razy większych od dawki terapeutycznej) u różnych gatunków zwierząt wykazało nasilenie działania moczopędnego indapamidu. Główne objawy zatrucia indapamidem podczas badań ostrej toksyczności po podaniu dożylnym lub dootrzewnowym, np. spowolnienie oddechu i obwodowy rozkurcz naczyń, były związane z właściwościami farmakologicznymi indapamidu.

Indapamid nie wykazuje działania mutagennego ani rakotwórczego.

Badania toksycznego wpływu na rozrodczość nie wykazały działania embriotoksycznego ani teratogennego u szczurów, myszy i królików.

Płodność nie była zaburzona ani u samców ani u samic szczurów.

Peryndopryl i indapamid

Preparat złożony zawierający peryndopryl i indapamid ma nieznacznie większą toksyczność niż jego składniki. Objawy ze strony nerek nie wydają się być bardziej nasilone u szczurów.

Jednakże preparat złożony powoduje żołądkowo-jelitowe objawy toksyczności u psów, a u szczurów objawy toksyczności dla matek wydają się być bardziej nasilone (w porównaniu z peryndoprylem).

Nie mniej jednak, te działania niepożądane wykazano przy wielkościach dawek odpowiadających znacznemu marginesowi bezpieczeństwa w porównaniu ze stosowanymi dawkami terapeutycznymi. Badania przedkliniczne przeprowadzone oddzielnie dla peryndoprylu i indapamidu nie wykazały genotoksycznego, rakotwórczego ani teratogennego działania.

Amlodypina

Badania wpływu na rozród przeprowadzone na szczurach i myszach wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach około 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg mc.

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg mc./dobę (w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała, ośmiokrotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg) na płodność u szczurów (u samców przez 64 dni i u samic przez 14 dni przed parzeniem). W innym badaniu z udziałem szczurów, w którym samcom szczurów podawano bezytan amlodypiny w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi, w przeliczeniu na mg/kg mc., przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak również zmniejszenie gęstości nasienia i liczby dojrzałych spermatyd oraz komórek Sertoliego.

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg mc./dobę, nie stwierdzono cech działania rakotwórczego. Największa dawka (która w przypadku myszy była zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej, klinicznej, zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym lekiem na poziomie genów ani chromosomów.

*W odniesieniu do masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Wapnia węglan ze Skrobią o składzie:

- Wapnia węglan (90%)
- Skrobia żelowana, kukurydziana (10%)

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Skrobia żelowana, kukurydziana

Otoczka:

Glicerol

Hypromeloza 6 mPas

Makrogol 6000

Magnezu stearynian

Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu pojemnika zawierającego 30 tabletek powlekanych: 30 dni.
Okres ważności po pierwszym otwarciu pojemnika zawierającego 100 tabletek powlekanych: 100 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10, 30, 60 (2 pojemniki do tabletek po 30 sztuk), 90 (3 pojemniki do tabletek po 30 sztuk), 100, 500 (5 pojemników do tabletek po 100 sztuk) tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.

10 lub 30 tabletek powlekanych w pojemniku do tabletek z PP z nakładką redukcyjną z LDPE i korkiem z LDPE zawierającym środek pochłaniający wilgoć.

100 tabletek powlekanych w pojemniku do tabletek z HDPE z korkiem z PP zawierającym środek pochłaniający wilgoć.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych zaleceń.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Triplixam, 2,5 mg + 0,625 mg +5 mg: Pozwolenie nr 21771

Triplixam, 5 mg + 1,25 mg +5 mg: Pozwolenie nr 21772

Triplixam, 5 mg + 1,25 mg +10 mg: Pozwolenie nr 21773

Triplixam, 10 mg + 2,5 mg +5 mg: Pozwolenie nr 21774

Triplixam, 10 mg + 2,5 mg +10 mg: Pozwolenie nr 21775

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 marca 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23/09/2015