

Triplixam

SKŁAD*:

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

5 mg + 1,25 mg + 5 mg: Jedna tabletkowa powlekana zawiera 3,395 mg peryndoprylu (co odpowiada 5 mg peryndoprylu z arginina), 1,25 mg indapamidu oraz 6,935 mg amlodypiny bezylanu (co odpowiada 5 mg amlodypiny).

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

10 mg + 2,5 mg + 5 mg: Jedna tabletkowa powlekana zawiera 6,790 mg peryndoprylu (co odpowiada 10 mg peryndoprylu z arginina), 2,5 mg indapamidu oraz 6,935 mg amlodypiny bezylanu (co odpowiada 5 mg amlodypiny).

10 mg + 2,5 mg + 10 mg: Jedna tabletkowa powlekana zawiera 6,790 mg peryndoprylu (co odpowiada 10 mg peryndoprylu z arginina), 2,5 mg indapamidu oraz 13,870 mg amlodypiny bezylanu (co odpowiada 10 mg amlodypiny).

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.

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA: *Dawkowanie:* Jedna tabletkowa 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:* 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). *Zaburzenie czynności wątroby:* 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: Eliminacja peryndoprylatu jest zmniejszona u pacjentów w podeszłym wieku. Pacjenci w podeszłym wieku mogą być leczeni produktem Triplixam w zależności od czynności nerek.

Dzieci i młodzież: Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Triplixam u dzieci oraz młodzieży. Brak dostępnych danych. *Sposób podawania:* Podanie doustne.

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. **O b r z ę k** naczynioruchowy (obrzęk Quincke'go), związany z uprzednim leczeniem inhibitorami ACE, w wywiadzie. Dziedziczny lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy. Drugi i trzeci trymestr ciąży. Laktacja. 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. **J e d n o c z e s n e** stosowanie produktu leczniczego Triplixam z produktami zawierającymi aliskiren jest przeciwwskazane u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik przesączania kłębuszkowego, GFR < 60 ml/min/1,73 m²).

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. *Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA):* Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), antagonistów receptora angiotensyny II 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. 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. 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). Nadwrażliwość/obrzęk naczynioruchowy: Rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, języka, głośni i (lub) krtań 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 krtań może być zakończony zgonem. W przypadku, gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtań, co może spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować odpowiednie leczenie, czyli podać podskórnie 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 częstości 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. 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. 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. 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 (ściśła 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 niedokrwienną 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 $\mu\text{mol/l}$ 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. 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 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. 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. 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 rozpocząć 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 niedokrwienną 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 rozpocząć 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 żółtaczki cholestatycznej, prowadzącego do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, u których wystąpi żółtaczka, lub zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie inhibitorami ACE i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne.

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.

INTERAKCJE*: **Przeciwwskazane:** aliskiren: u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek **Niezalecane:** lit, aliskiren: u pacjentów innych niż z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek, równoczesne leczenie z inhibitorami ACE lub antagonistami receptora angiotensyny II, estramustyna, leki oszczędzające potas (np. triamteren, amilorid), sole potasu, dantrolen (wlew), grejpfruty lub sok grejpfrutowy. **Szczególna ostrożność:** baklofen, niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym duże dawki kwasu salicylowego), leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące), leki moczopędne nieoszczędzające potasu, leki moczopędne oszczędzające potas (eplerenon, spironolakton), leki indukujące torsade de pointes, amfoterycyna B (iv.), gliko- i mineralokortykosteroidy (stosowane ogólnie), tetrakozaktyd, leki przeczyszczające o działaniu pobudzającym perystaltykę, glikozydy nasercowe, allopurynol, induktory CYP3A4, inhibitory CYP3A4. **Wymagające rozważenia:** leki przeciwdepresyjne typu imipraminy (trójpierścieniowe), leki neuroleptyczne, inne leki przeciwnadciśnieniowe i rozszerzające naczynia krwionośne, tetrakozaktyd, allopurynol, leki cytostatyczne lub immunosupresyjne, kortykosteroidy stosowane ogólnie lub prokainamid, leki znieczulające leki moczopędne (tiazydowe lub pętlowe), gliptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna), leki działające sympatykomimetycznie, sole złota leki, metformina, środki kontrastujące zawierające jod, wapń (sole), cyklosporyna, atorwastatyna, digoksyna, warfaryna lub cyklosporyna. **WPLYW NA CIĄŻĘ I LAKTACJĘ*:** Triplixam jest przeciwwskazany podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży oraz podczas laktacji. Nie zaleca się stosowania produktu Triplixam podczas pierwszego trymestru ciąży. **WPLYW NA**

PŁODNOŚĆ*: U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia donoszono o przemijających zmianach biochemicznych w główkach plemników **WPLYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYNY***: Może ulec osłabieniu w związku z obniżeniem ciśnienia tętniczego u niektórych pacjentów, zwłaszcza na początku leczenia. **DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE**: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, występujące po oddzielnym podaniu peryndoprylu, indapamidu i amlodypiny to: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, parestezje, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, senność, zaburzenia widzenia, szum uszny, kołatanie serca, nagle 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. 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). **Peryndopryl: Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**: Bardzo rzadko: Zapalenie błony śluzowej nosa. *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*: Niezbyt często: eozynofilia*. Bardzo rzadko: małopłytkowość, leukopenia, neutropenia, agranulocytoza, pancytopenia, niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość aplastyczna. *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*: Niezbyt często: hipoglikemia*, hiperglikemia przemijająca po przerwaniu leczenia*, hiponatremia*. *Zaburzenia psychiczne*: Niezbyt często: zaburzenia nastroju (w tym lęk), zaburzenia snu. Bardzo rzadko: stan splątania. *Zaburzenia układu nerwowego*: Często: bóle głowy, zawroty głowy, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, parestezje. Niezbyt często: senność*, omdlenie*. Bardzo rzadko: Udar, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka. *Zaburzenia oka*: Często: zaburzenia widzenia. *Zaburzenia ucha i błędnika*: Często: szum uszny. *Zaburzenia serca*: Niezbyt często: kołatanie serca*, tachykardia*. Bardzo rzadko: zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków), dławica piersiowa, zawał mięśnia serca, prawdopodobnie wtórnie do nadmiernego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup dużego ryzyka. *Zaburzenia naczyniowe*: Często: niedociśnienie tętnicze i objawy związane z niedociśnieniem tętniczym. Niezbyt często: zapalenie naczyń krwionośnych*. Bardzo rzadko: udar, prawdopodobnie wtórnie do nadmiernego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup dużego ryzyka. *Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia*: Często: kaszel, duszność. Niezbyt często: skurcz oskrzeli. Bardzo rzadko: eozynofilowe zapalenie płuc, zapalenie błony śluzowej nosa. *Zaburzenia żołądka i jelit*: Często: nudności, wymioty, bóle brzucha, zaburzenia smaku, niestrawność, biegunka, zaparcia. Niezbyt często: suchość w ustach. Bardzo rzadko: zapalenie trzustki. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*: Bardzo rzadko: zapalenie wątroby. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*: Często: wysypka, świąd. Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło*, pemfigoid*, nadmierne pocenie się. Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*: Często: kurcze mięśni. Niezbyt często: ból stawów*, ból mięśni*. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*: Niezbyt często: niewydolność nerek. Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek. *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*: Niezbyt często: impotencja. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*: Często: astenia. Niezbyt często: ból w klatce piersiowej*, złe samopoczucie*, obrzęk obwodowy*, gorączka*. *Badania diagnostyczne*: Niezbyt często: zwiększenie stężenia mocznika* i kreatyniny* we krwi. Rzadko: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi. *Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach*: niezbyt często: upadki*. **Indapamid: Zaburzenia krwi i układu chłonnego**: Bardzo rzadko: leukopenia, małopłytkowość, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna. *Zaburzenia układu immunologicznego*: Niezbyt często: nadwrażliwość. *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*: Często: hipokaliemia (Podczas badań klinicznych hipokaliemię (stężenie potasu w osoczu $< 3,4$ mmol/l) obserwowano u 10% pacjentów i $< 3,2$ mmol/l u 4% pacjentów po 4 do 6 tygodniach leczenia. Po 12 tygodniach leczenia średnie zmniejszenie stężenia potasu w osoczu wynosiło 0,23 mmol/l). Bardzo rzadko: hiperkalcemia. Częstość nieznana: utrata potasu z hipokaliemią, szczególnie ciężka u pewnych pacjentów z grupy dużego ryzyka, hiponatremia*. *Zaburzenia układu nerwowego*: Rzadko: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, bóle głowy, parestezje. Częstość nieznana: omdlenie. *Zaburzenia oka*: Częstość nieznana: zaburzenia widzenia, krótkowzroczność, zamazane widzenie. *Zaburzenia serca*: Bardzo rzadko: zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków), Częstość nieznana: torsade de pointes (potencjalnie zakończone zgonem). *Zaburzenia naczyniowe*: Bardzo rzadko: niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem). *Zaburzenia żołądka i jelit*: Niezbyt często: wymioty. Rzadko: nudności, zaparcia, suchość w ustach. Bardzo rzadko: zapalenie trzustki. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*: Bardzo rzadko: nieprawidłowa czynność wątroby. Częstość nieznana: zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, możliwość rozwoju encefalopatii wątrobowej w przebiegu niewydolności wątroby. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*: Często: grudkowo-plamiste wysypki. Niezbyt często: plamica. Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona. Częstość nieznana: możliwość nasilenia objawów istniejącego wcześniej tocznia rumieniowatego uogólnionego. Zgłaszano przypadki nadwrażliwości na światło. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*: Bardzo rzadko: niewydolność nerek. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*: Rzadko: zmęczenie. *Badania diagnostyczne*: Bardzo rzadko: Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie wartości hematokrytu. Częstość nieznana: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie, zwiększone stężenie kwasu moczowego i glukozy we krwi. **Amlodypina: Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**: Niezbyt często: Zapalenie błony śluzowej nosa. *Zaburzenia krwi i układu*

chłonnego: Bardzo rzadko: leukopenia, małopłytkowość. *Zaburzenia układu immunologicznego*: Bardzo rzadko: nadwrażliwość. *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*: Bardzo rzadko: hiperglikemia. *Zaburzenia psychiczne*: Niezbyt często: bezsenność, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja. Rzadko: stan splątania. *Zaburzenia układu nerwowego*: Często: senność, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, bóle głowy. Niezbyt często: drżenia, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezje, omdlenie. Bardzo rzadko: wzmożone napięcie, neuropatia obwodowa. Częstość nieznaną: Zaburzenie pozapiramidowe (objaw pozapiramidowy). *Zaburzenia oka*: Niezbyt często: zaburzenia widzenia, podwójne widzenie. *Zaburzenia ucha i błędnika*: Niezbyt często: szum uszny. *Zaburzenia serca*: Często: kołatanie serca. Bardzo rzadko: zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórnie do nadmiernego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z grup dużego ryzyka, zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków). *Zaburzenia naczyń*: Często: zaczerwienienie twarzy. Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem). Bardzo rzadko: zapalenie naczyń. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*: Niezbyt często: duszność, zapalenie śluzówki nosa. Bardzo rzadko: kaszel. *Zaburzenia żołądka i jelit*: Często: ból brzucha, nudności. Niezbyt często: wymioty, niestrawność, biegunka, zaparcie, suchość błony śluzowej jamy ustnej. Bardzo rzadko: zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*: Bardzo rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczką. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*: Niezbyt często: łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie się, świąd, wysypka, osutka. Bardzo rzadko: obrzęk naczyńioruchowy, pokrzywka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zapalenie skóry złuszczone, obrzęk Quincke'go, uczulenie na światło. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*: Często: obrzęk kostek. Niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni, kurcze mięśni, ból pleców. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*: Niezbyt często: zaburzenia oddawania moczu, oddawanie moczu w nocy, częstomocz. *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*: Niezbyt często: impotencja, ginekomastia. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*: Często: obrzęk, zmęczenie. Niezbyt często: ból w klatce piersiowej, astenia, ból, złe samopoczucie. *Badania diagnostyczne*: Niezbyt często: zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała. Bardzo rzadko: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. *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

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

PRZEDAWKOWANIE*. **WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE***: Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę (inhibitor ACE), który przekształca angiotensynę I w angiotensynę II. Indapamid jest pochodną sulfonamidową zawierającą pierścień indolowy, o właściwościach farmakologicznych podobnych do tiazydowych leków moczopędnych. Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (powolny bloker kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapnia) i hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń.

OPAKOWANIE*: 30 tabletek Triplixam, 2,5 mg + 0,625 mg +5 mg; 30 tabletek Triplixam, 5 mg + 1,25 mg +5 mg; 30 tabletek Triplixam, 5 mg + 1,25 mg +10 mg; 30 tabletek Triplixam, 10 mg + 2,5 mg +5 mg; 30 tabletek Triplixam, 10 mg + 2,5 mg +10 mg.

Podmiot odpowiedzialny

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Francja

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Ministra Zdrowia:

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

Produkty lecznicze wydawane na receptę.

Adres korespondencyjny: Servier Polska Sp. z o.o., 01-248 Warszawa, ul. Jana Kazimierza 10, tel. (22) 594 90 00, fax (22) 594 90 10. Internet: www.servier.pl, e-mail: info@pl.netgrs.com. (09.2015)

**Pełna informacja zawarta jest w Charakterystyce Produktu Leczniczego*