

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TRIPLIXAM 5 mg / 1,25 mg / 5 mg plėvele dengtos tabletės
TRIPLIXAM 5 mg / 1,25 mg / 10 mg plėvele dengtos tabletės
TRIPLIXAM 10 mg / 2,5 mg / 5 mg plėvele dengtos tabletės
TRIPLIXAM 10 mg / 2,5 mg / 10 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 3,395 mg perindoprilio, atitinkančio 5 mg perindoprilio arginino, 1,25 mg indapamido ir 6,935 mg amlodipino besilato, atitinkančio 5 mg amlodipino.

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 3,395 mg perindoprilio, atitinkančio 5 mg perindoprilio arginino, 1,25 mg indapamido ir 13,870 mg amlodipino besilato, atitinkančio 10 mg amlodipino.



Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 6,790 mg perindoprilio, atitinkančio 10 mg perindoprilio arginino, 2,5 mg indapamido ir 6,935 mg amlodipino besilato, atitinkančio 5 mg amlodipino.


Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 6,790 mg perindoprilio, atitinkančio 10 mg perindoprilio arginino, 2,5 mg indapamido ir 13,870 mg amlodipino besilato, atitinkančio 10 mg amlodipino.



Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.



3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/5 mg: balta pailga plėvele dengta 9,75 mm ilgio ir 5,16 mm pločio tabletė, kurios vienoje pusėje išraižyta , kitoje pusėje — .

TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/10 mg: balta pailga plėvele dengta 10,7 mm ilgio ir 5,66 mm pločio tabletė, kurios vienoje pusėje išraižyta , kitoje pusėje — .

TRIPLIXAM 10 mg/2,5 mg/5 mg: balta pailga plėvele dengta 11,5 mm ilgio ir 6,09 mm pločio tabletė, kurios vienoje pusėje išraižyta , kitoje pusėje — .

TRIPLIXAM 10 mg/2,5 mg/10 mg: balta pailga plėvele dengta 12,2 mm ilgio ir 6,46 mm pločio tabletė, kurios vienoje pusėje išraižyta , kitoje pusėje — .

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

TRIPLIXAM yra skirtas pakaitiniam pirminės arterinės hipertenzijos gydymui tiems pacientams, kurių liga jau yra kontroliuojama tokių pačių dozių perindoprilio ir indapamido fiksuotų dozių derinio ir amlodipino vaistiniais preparatais.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Vartojama po vieną TRIPLIXAM plėvele dengtą tabletę vieną kartą per parą, patartina ryte, prieš valgį.

Fiksuotų dozių derinys nėra skirtas pradiniam gydymui.

Jeigu reikia keisti dozavimą, vaistinio preparato dozę galima keisti tik titruojant atskirus sudėtinius vaistinio preparato komponentus.

Ypatingos pacientų grupės

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius)

Esant sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.), gydyti šiuo vaistiniu preparatu negalima.

Esant vidutiniam inkstų funkcijos sutrikimui (kreatinino klirensas 30—60 ml/min.), TRIPLIXAM negalima vartoti 10 mg / 2,5 mg / 5 mg ir 10 mg / 2,5 mg / 10 mg dozėmis. Gydymą rekomenduojama pradėti tinkamomis atskirų komponentų dozėmis.

Į įprastinį paciento būklės stebėjimą būtina įtraukti dažnus kreatinino ir kalio kiekio kraujyje tyrimus. Perindoprilio ir aliskireno tuo pačiu metu draudžiama vartoti pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi (GFR < 60 ml/min./1,73 m²) (žr. 4.3 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius)

Esant sunkiam kepenų funkcijos sutrikimui, TRIPLIXAM vartoti negalima.

Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, TRIPLIXAM skirti reikia atsargiai, nes šiems pacientams amlodipino dozavimo rekomendacijos nėra nustatytos.

Senyviems pacientams (žr. 4.4 skyrių)

Senyviems asmenims perindoprilato eliminacija yra susilpnėjusi (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai TRIPLIXAM gali būti gydomi atsižvelgiant į jų inkstų funkciją (žr. 4.3 skyrių).

Vaikų populiacija

TRIPLIXAM saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vaistinis preparatas vartojamas per burną.

4.3 Kontraindikacijos

- Dializuojami pacientai.
- Pacientai, sergantys negydytu dekompensuotu širdies nepakankamumu.
- Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.).
- Vidutinis inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas mažesnis kaip 60 ml/min.), kai TRIPLIXAM skiriama dozėmis, kuriose yra 10 mg / 2,5 mg perindoprilio ir indapamido derinio (t. y. TRIPLIXAM 10 mg / 2,5 mg / 5 mg ir 10 mg / 2,5 mg / 10 mg).
- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms, kitiems sulfonamidams, dihidropiridino dariniams, bet kokiam kitam AKF inhibitoriui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Praeityje buvusi angioneurozinė edema (Kvinkės (*Quincke*) edema) gydant AKF inhibitoriais (žr. 4.4 skyrių).
- Įgimta ar idiopatinė angioneurozinė edema.
- Antras ir trečias nėštumo trimestrai (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
- Žindymas (žr. 4.6 skyrių).
- Kepenų encefalopatija.

- Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas.
- Hipokalemija.
- Sunki hipotenzija.
- Šokas, įskaitant kardiogeninį šoką.
- Kairiojo skilvelio išvairo traktų obstrukcija (pvz., didelio laipsnio aortos stenozė).
- Hemodinamiškai nestabilus širdies nepakankamumas po ūminio miokardo infarkto.
- Pacientams, vartojantiems TRIPLIXAM, sergantiems cukriniu diabetu ar inkstų nepakankamumu (glomerulų filtracijos greitis < 60 ml/min. / 1,73 m²), tuo pat metu vartojantiems aliskireną (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).
- Vartojimas kartu su sakubitrilu / valsartanu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).
- Ekstrakorporinis gydymas, dėl kurio kraujas sąveikauja su neigiamą krūvį turinčiais paviršiais (žr. 4.5 skyrių).
- Reikšminga abiejų inkstų arterijų stenozė arba vienintelio funkcionuojančio inkstų arterijos stenozė (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Toliau išvardyti su kiekvienu vaistinio preparato komponentu susiję įspėjimai taip pat tinka ir fiksuotų dozių TRIPLIXAM deriniui.

Specialūs įspėjimai

Litis

Paprastai su perindoprilio ir indapamido deriniu nerekomenduojama skirti vartoti ličio (žr. 4.5 skyrių).

Dviguba renino-angiotenzino-aldosterono sistemos (RAAS) blokada

Dviguba renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas

Turima įrodymų, kad kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireną padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos susilpnėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl nerekomenduojama dvigubai nuslopinti RAAS, vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinį (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Vis dėlto, jei dvigubas nuslopinimas laikomas absoliučiai būtinu, šis gydymas turi būti atliekamas tik prižiūrint specialistams ir dažnai bei atidžiai tiriant inkstų funkciją, elektrolitų koncentraciją bei kraujospūdį.

Pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

Kalį organizme sulaikantys vaistai, kalio papildai ar kalio turintys druskos pakaitalai

Paprastai nerekomenduojama kartu skirti perindoprilio ir kalį organizme sulaikančių preparatų, kalio papildų ar kalio turinčių druskos pakaitalų (žr. 4.5 skyrių).

Neutropenija, agranulocitozė, trombocitopenija, anemija

Pacientams, gydomiems AKF inhibitoriais, aprašyta neutropenijos, agranulocitozės, trombocitopenijos ir anemijos atvejų. Neutropenija retai pasitaiko pacientams, kurių inkstų funkcija normali ir nėra kitų sunkinančių veiksnių. Ypač atsargiai perindoprilį reikia skirti pacientams, sergantiems kolagenozėmis, gydomiems imunosupresantais, alopurinoliu ar prokainamidu, arba jei yra keli iš šių paminėtų komplikuojančių veiksnių, ypač jei yra sutrikusi inkstų funkcija. Kai kuriems iš šių pacientų atsirado sunkių infekcijų, kurios keletu atvejų nepasidavė intensyviai gydymui antibiotikais. Tokiems pacientams paskyrus vartoti perindoprilį, reikia periodiškai tikrinti baltųjų kraujo ląstelių (leukocitų) skaičių, o

pacientams paaiškinti, kad praneštų apie bet kokią infekcijos požymį (pvz., ryklės skausmą, karščiavimą) (žr. 4.8 skyrių).

Inkstų kraujagyslių (renovaskulinė) hipertenzija

AKF inhibitorius vartojantiems pacientams, kuriems yra abiejų inkstų arterijų stenozė arba vienintelio funkcionuojančio inksto arterijos stenozė, būna didesnė hipotenzijos ir inkstų nepakankamumo rizika (žr. 4.3 skyrių). Gydomas diuretikais gali būti papildomas veiksnys. Gali silpnėti inkstų funkcija, pasireiškiant tik mažiems kreatinino koncentracijos serume pokyčiams net kai yra vieno paciento inksto arterijos stenozė.

Padidėjęs jautrumas, angioneurozinė edema

Pranešama apie retus veido, galūnių, lūpų, liežuvio, balso klosčių ir (ar) gerklų angioedemos atvejus pacientams, gydomiems angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais, įskaitant perindoprilį. Tai gali įvykti bet kuriuo metu gydant šiais vaistiniais preparatais. Jei tai įvyksta, reikia tuoj pat nutraukti gydymą perindopriliumi ir taikyti atitinkamas stebėjimo bei gydymo priemones, kad angioneurozinės edemos simptomai visiškai išnyktų prieš pacientui išvykstant iš gydymo įstaigos. Tik veido ir lūpų patinimas paprastai praeina negydomas, nors galima vartoti antihistamininius preparatus siekiant palengvinti simptomus.

Angioneurozinė edema, apėmusi gerklas, gali būti mirtina. Jeigu edema apima liežuvį, balso klostes ar gerklas, gali atsirasti kvėpavimo takų obstrukcija, todėl tokiu atveju reikia skubiai po oda sušvirkšti 1:1000 (0,3–0,5 ml) epinefrino tirpalo ir (arba) imtis kitų tinkamų priemonių, kad kvėpavimo takai būtų atlaisvinti.

Pranešama, kad juodaodžiams pacientams, gydomiems AKF inhibitoriais, angioneurozinė edema atsiranda dažniau negu kitų rasių ligoniams.

Pacientams, kuriems anksčiau yra buvusi su AKF vartojimu nesusijusi angioneurozinė edema, yra didesnis pavojus, kad angioneurozinė edema gali atsirasti gydant AKF inhibitoriumi (žr. 4.3 skyrių).

Gydant AKF inhibitoriais retais atvejais aprašyti žarnyno angioneurozinės edemos atvejai. Tokiems pacientams skaudėdavo pilvą (su pykinimu ar vėmimu arba be jų); kai kuriais atvejais prieš tai nebuvo veido angioneurozinės edemos, o C-1 esterazės aktyvumas buvo normalus. Angioneurozinė edema būdavo diagnozuojama atliekant pilvo srities KT (kompiuterinę tomografiją), ultragarsinį tyrimą arba chirurginės operacijos metu, o simptomai praeidavo nutraukus AKF inhibitoriaus vartojimą. Diferencijuojant pilvo skausmus pacientams, gydomiems AKF inhibitoriais, reikia atsižvelgti į žarnyno angioneurozinės edemos galimybę.

Kartu vartojami mTOR inhibitoriai (pvz.: sirolimužas, everolimuzas, temsirolimužas)

Pacientams, vartojantiems kartu mTOR inhibitorių (pvz.: sirolimužą, everolimuzą, temsirolimužą), gali būti didesnė angioneurozinės edemos (pvz.: kvėpavimo takų ir liežuvio patinimo su kvėpavimo sutrikimu arba be kvėpavimo sutrikimo) atsiradimo rizika (žr. 4.5 skyrių).

Perindoprilio negalima vartoti kartu su sakubitrilo / valsartanu dėl padidėjusios angioneurozinės edemos rizikos (žr. 4.3 skyrių). Sakubitrilo / valsartano negalima pradėti vartoti tol, kol nepraėjo 36 valandos po paskutinės perindoprilio dozės suvartojimo. Nutraukus sakubitrilo / valsartano vartojimą, gydymo perindopriliumi negalima pradėti tol, kol nepraėjo 36 valandos po paskutinės sakubitrilo / valsartano dozės suvartojimo (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). AKF inhibitorius vartojant kartu su NEP inhibitoriais (pvz., racekadotriliumi), taip pat gali padidėti angioneurozinės edemos rizika (žr. 4.5 skyrių). Todėl prieš pradėdant gydyti NEP inhibitoriais (pvz., racekadotriliumi) pacientus, kurie vartoja perindoprilį, reikia atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį.

Anafilaktoidinės reakcijos desensibilizuojamojo gydymo metu

Pranešama apie atskirus atvejus, kai pacientams, gydomiems AKF inhibitoriais, taikant desensibilizuojamąjį gydymą plėviasparnių (bičių, vapsvų) nuodais pasireiškė ilgai trunkančios gyvybei pavojingos anafilaktoidinės reakcijos. AKF inhibitorius reikia atsargiai skirti alergiškiems pacientams, gydomiems desensibilizacija, ir vengti skirti tiems, kuriems taikoma nuodų imunoterapija. Šių reakcijų galima išvengti, jeigu pacientai, kuriuos reikia gydyti AKF inhibitoriais ir desensibilizuoti, prieš pradėdami desensibilizaciją mažiausiai 24 val. nevartotų AKF inhibitorių.

Anafilaktoidinės reakcijos MTL (mažo tankio lipoproteinų) aferezės metu

Retais atvejais pacientams, gydomiems AKF inhibitoriais, atliekant mažo tankio lipoproteinų (MTL) aferezę su dekstrano sulfatu atsirado gyvybei pavojingų anafilaktoidinių reakcijų. Šių reakcijų galima išvengti laikinai nutraukus gydymą AKF inhibitoriais prieš atliekant kiekvieną aferezės procedūrą.

Pacientai, kuriems atliekama hemodializė

Gauta pranešimų apie anafilaktoidines reakcijas, kurios AKF inhibitoriais gydomiems pacientams pasireiškė atliekant dializę su aukšto pralaidumo membranomis (pvz., AN 69®). Gydant tokius pacientus reikia apsvarstyti galimybę naudoti kitokias dializės membranas arba kitos grupės vaistinius preparatus nuo hipertenzijos.

Pirminis aldosteronizmas

Pacientai, kuriems pasireiškia pirminis hiperaldosteronizmas, paprastai nereaguoja į antihipertenzinius vaistinius preparatus, slopinančius renino ir angiotenzino sistemą. Todėl šio vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama.

Nėštumas

Nėštumo metu pradėti gydyti AKF inhibitoriais negalima. Kai manoma, kad pacientės, kurios ruošiasi pastoti, būtina toliau gydyti AKF inhibitoriais, gydymą nuo hipertenzijos reikia keisti kitu alternatyviu gydymu, kuris yra saugus nėštumo metu. Nustačius nėštumą reikia tuoj pat nutraukti AKF inhibitorių vartojimą ir pradėti gydyti kitais tinkamais vaistiniais preparatais (žr. 4.3 ir 4.6 skyrius).

Kepenų encefalopatija

Esant sutrikusiai kepenų funkcijai tiazidiniai ir į juos panašūs diuretikai gali sukelti kepenų encefalopatiją. Jei taip įvyksta, reikia tuoj pat nutraukti diuretikų vartojimą.

Padidėjęs jautrumas šviesai

Pranešama, kad vartojant tiazidinius ir į juos panašius diuretikus yra buvę padidėjusio jautrumo šviesai reakcijų (žr. 4.8 skyrių). Jei gydymo metu pasireiškia padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, gydymą rekomenduojama nutraukti. Jei reikia vėl vartoti diuretikus, rekomenduojama atviras kūno vietas apsaugoti nuo saulės ar dirbtinių UVA spindulių.

Atsargumo priemonės

Sutrikusi inkstų funkcija

- Esant sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui (kreatinino klirensas mažesnis kaip 30 ml/min.), gydyti šiuo vaistiniu preparatu negalima.
- Esant vidutiniam inkstų funkcijos sutrikimui (kreatinino klirensas mažesnis kaip 60 ml/min.), negalima skirti gydymo TRIPLIXAM dozėmis, kuriose yra 10 mg / 2,5 mg perindoprilio ir indapamido derinio (t. y. TRIPLIXAM 10 mg / 2,5 mg / 5 mg ir 10 mg / 2,5 mg / 10 mg).
- Jeigu prieš pradėdant gydyti hipertenzija sergančius pacientus aiškaus inkstų pažeidimo jiems nebuvo, tačiau kraujo tyrimai rodo funkcinį inkstų nepakankamumą, gydymą reikia nutraukti ir vėliau galbūt atnaujinti mažesne doze arba tik vienu komponentu.

Reikia dažniau tirti tokių pacientų kalio ir kreatinino kiekį – po dviejų savaitių gydymo ir vėliau kas du mėnesius, tęsiant gydymą pastoviomis vaistų dozėmis. Inkstų nepakankamumas dažniausiai atsirado pacientams, sergantiems sunkiu širdies nepakankamumu ar jau esamu inkstų nepakankamumu, įskaitant inkstų arterijos stenozę.

Šis vaistinis preparatas paprastai nerekomenduojamas esant abipusei inkstų arterijos stenozei ar funkcionuojant tik vienam inkstui.

- Staigios hipotenzijos ir (arba) inkstų nepakankamumo rizika (esant širdies nepakankamumui, vandens ir elektrolitų stokai ir kt.): perindoprilio vartojantiems pacientams pastebėta ryški renino-angiotenzino-aldosterono sistemos stimuliacija, ypač esant ryškiai vandens ir elektrolitų stokai (kai laikomasi dietos su griežtai ribojamu natrio kiekiu ar ilgą laiką vartojant diuretikų), pacientams, kurių kraujospūdis jau prieš pradėdant gydymą buvo žemas, esant inkstų arterijų stenozei, staziniam širdies nepakankamumui arba cirozei su edema ir ascitu. Šią sistemą blokuojant angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriumi, ypač jo skiriant pirmą kartą ir per pirmąsias dvi gydymo savaites, gali staiga kristi kraujospūdis ir (arba) padidėti kreatinino koncentracija kraujo plazmoje – tai rodo funkcinį inkstų nepakankamumą. Retkarčiais, nors ir retai, šie reiškiniai gali prasidėti ūmiai, taip pat gali praeiti skirtingas laiko tarpas nuo gydymo pradžios iki jų pasireiškimo. Šiais atvejais gydymą reikia pradėti mažesne doze, kuri turėtų būti laipsniškai didinama. Pacientams, sergantiems išemine širdies ar smegenų kraujagyslių liga, pernelyg didelis kraujospūdžio kritimas gali sukelti miokardo infarktą ar insultą.
- Visas tiazidinių ir į juos panašių diuretikų poveikis pasireiškia tik tada, kai inkstų funkcija yra normali arba tik nestipriai sutrikusi (kreatinino koncentracija mažesnė kaip maždaug 25 mg/l, t. y. 220 μmol/l suaugusiam žmogui). Senyvo amžiaus pacientams kreatinino koncentracija kraujo plazmoje turi būti įvertinta atsižvelgiant į jų amžių, svorį ir lytį. Dėl vandens ir natrio netekimo, kurį sukelia diuretikų vartojimas gydymo pradžioje, atsiradusi hipovolemija sukelia glomerulų filtracijos sumažėjimą. Dėl to gali padidėti šlapalo ir kreatinino koncentracija kraujyje. Šis laikinas funkcinis inkstų nepakankamumas neturi nepageidaujamų pasekmių pacientams, kurių inkstų funkcija normali, tačiau gali pabloginti būklę, jei jau anksčiau buvo inkstų funkcijos pažeidimas.
- Pacientams, kuriems yra inkstų nepakankamumas, amlodipino galima vartoti normaliomis dozėmis. Amlodipino koncentracijos kraujo plazmoje pokyčiai su inkstų funkcijos pažeidimu nekoreliuoja.
- Nebuvo tirtas TRIPLIXAM derinio poveikis esant inkstų funkcijos sutrikimui. Tokiu atveju TRIPLIXAM dozės turi atitikti tinkamas atskirais vaistiniais preparatais kartu vartojamų komponentų dozes.

Hipotenzija ir vandens bei natrio stoka

- Jau esant natrio stokai yra staigios hipotenzijos rizika (ypač sergant inkstų arterijų stenoze). Šiuo atveju reikia atlikti sisteminius tyrimus ir stebėti, ar neatsiranda klinikinių skysčių ir elektrolitų trūkumo požymių, ypač viduriuojant ar vemiant. Tokiems pacientams reikia reguliariai tirti plazmos elektrolitų kiekį. Esant didelei hipotenzijai gali prireikti infuzijos būdu į veną leisti fiziologinį tirpalą. Laikina hipotenzija nėra kontraindikacija tęsti gydymą. Atkūrus pakankamą kraujo tūrį ir kraujospūdį, vėl galima pradėti gydymą mažesne doze arba tik viena vaistinio preparato veikliąja medžiaga.
- Natrio koncentracijos sumažėjimas iš pradžių gali nepasireikšti jokiais simptomais, todėl būtina reguliariai atlikti tyrimus. Tyrimai turi būti dažniau atliekami senyvo amžiaus ir ciroze sergantiems pacientams (žr. 4.8 ir 4.9 skyrius).

Gydymas bet kuriais diuretikais gali sukelti hiponatremiją, dėl kurios gali atsirasti labai sunkių komplikacijų. Dėl hiponatremijos su hipovolemija gali pasireikšti dehidratacija ir ortostatinė hipotenzija.

Kartu pasireiškiantis chlorido jonų netekimas gali sukelti antrinę kompensacinę metabolinę alkalozę: toks poveikis pasireiškia retai ir būna nesunkus.

Kalio kiekis

- Indapamido derinys su perindoprilu ir amlodipinu neapsaugo nuo hipokalemijos atsiradimo, ypač tai pasakytina apie pacientus, sergančius diabetu ar inkstų nepakankamumu. Gydant šiuo vaistiniu preparatu, kaip ir kitais antihipertenzinių preparatų ir diuretikų deriniais, reikia reguliariai tikrinti kalio kiekį kraujyje.
- Kai kuriems pacientams, gydomiems AKF inhibitoriais, įskaitant perindoprilį, buvo pastebėtas kalio koncentracijos kraujo serume padidėjimas. Hiperkalemijos atsiradimo rizikos veiksniai yra inkstų nepakankamumas, inkstų funkcijos blogėjimas, vyresnis kaip 70 metų amžius, cukrinis diabetas, tuo pat metu esantys kiti sveikatos sutrikimai, ypač dehidracija, ūminė širdies dekomensacija, metabolinė acidozė ir kalį organizme sulaikančių diuretikų (pvz., spironolaktono, eplerenono, triamtereno arba amilorido), kalio papildų ar kalio turinčių druskų pakaitalų vartojimas tuo pat metu, taip pat pacientams vartojant kitų vaistinių preparatų, susijusių su kalio koncentracijos kraujo serume padidėjimu (pvz., heparino, kotrimoksazolo, kuris dar vadinamas trimetoprimu / sulfametoksazolu). Kalio papildų, kalį organizme sulaikančių diuretikų ar kalio turinčių druskų pakaitalų vartojimas, ypač pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, gali sukelti reikšmingą kalio koncentracijos kraujo serume padidėjimą. Hiperkalemija gali sukelti pavojingas, kartais mirtinas aritmijas. Jeigu manoma, kad pirmiau minėtų preparatų skyrimas yra tikslingas, jų vartoti reikia atsargiai ir gydymo metu dažnai kartoti kalio koncentracijos kraujo serume tyrimus (žr. 4.5 skyrių).
- Kalio stokos ir kartu hipokalemijos rizika, vartojant tiazidinių ir į juos panašių diuretikų, yra didelė. Nuo hipokalemijos (< 3,4 mmol/l) pasireiškimo pavojaus reikia apsaugoti kai kurių didelės rizikos grupių pacientus: senyvus ir (arba) dėl blogos mitybos išsekusius asmenis, nesvarbu, ar jie yra gydomi keliais vaistais, ar ne; pacientus, sergančius kepenų ciroze su patinimais ir ascitu, koronarine (išemine) širdies liga ar širdies nepakankamumu. Šiais atvejais hipokalemija sustiprina širdį veikiančių glikozidų toksinį poveikį ir padidina širdies ritmo sutrikimų pavojų. Didesnis pavojus yra ir pacientams, kurių ilgas QT intervalas – įgimtas ar įtrogeninis. Hipokalemija su bradikardija gali sukelti sunkius ritmo sutrikimus, ypač polimorfinę skilvelinę paroksizminę tachikardiją (*torsades de pointes*), kuri gali būti mirtina. Visais šiais atvejais reikia dažniau tirti kalio kiekį kraujyje. Pradėjus gydymą, pirmą kartą kalio kiekį plazmoje reikia nustatyti pirmąją gydymo savaitę. Jei nustatomas mažas kalio kiekis, reikia jį koreguoti.

Kalcio kiekis

Tiazidiniai ir į juos panašūs diuretikai gali sumažinti kalcio išskyrimą su šlapimu, dėl to gali laikinai nedaug padidėti kalcio kiekis plazmoje. Gerokai padidėjęs kalcio kiekis gali būti susijęs su nediagnozuota hiperparatiroze. Tokiais atvejais gydymą reikia nutraukti, kol nebus iširta prieskydinės liaukos funkcija (žr. 4.8 skyrių).

Renovaskulinė hipertenzija

Renovaskulinės hipertenzijos gydymas yra revaskuliarizacija. Angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai gali būti naudingi sergantiems renovaskuline hipertenzija ir laukiantiems chirurginio gydymo bei tiems pacientams, kuriems chirurginis gydymas nėra galimas.

Jeigu TRIPLIXAM skiriama pacientams, kuriems yra arba įtariama inkstų arterijos stenozė, jų gydymą reikia pradėti ligoninėje mažesne doze, taip pat reikia stebėti jų inkstų funkciją bei kalio koncentraciją kraujyje, nes kai kuriems pacientams atsirado funkcinis inkstų nepakankamumas, kuris išnyko gydymą nutraukus.

Kosulys

Pranešama, kad, vartojant angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius, gali atsirasti sausas kosulys. Būdinga, kad kosulys būna nuolatinis, bet praeina nutraukus gydymą. Reikia pagalvoti ir apie jatrogeninę šio simptomo etiologiją. Manant, kad vis dar reikia vartoti angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių, reikia apsvarstyti galimybę tęsti gydymą.

Aterosklerozė

Visiems pacientams yra hipotenzijos pavojus, bet reikia būti ypač atsargiems skiriant gydymą sergantiesiems išemine širdies liga ar galvos smegenų kraujotakos nepakankamumu ir tokių pacientų gydymą pradėti mažesne doze.

Hipertenzinė krizė

Amlodipino saugumas ir veiksmingumas, gydant hipertenzinę krizę, nėra nustatyti.

Širdies nepakankamumas

Pacientus, kuriems nustatytas širdies nepakankamumas, reikia gydyti atsargiai.

Ilgos trukmės placebo kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys sunkiu širdies nepakankamumu (NYHA III ir IV klasės), aprašytas plaučių edemos dažnis buvo didesnis pacientų, gydytų amlodipinu, grupėje, palyginti su gavusiaisiais placebo. Pacientams, kuriems diagnozuotas stazinis širdies nepakankamumas, reikia atsargiai skirti kalcio kanalų blokatorių, įskaitant amlodipiną, nes jie gali padidinti širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių bei mirštamumo riziką ateityje.

Pacientams, sergantiems sunkiu širdies nepakankamumu (IV klasės), gydymą reikia pradėti prižiūrint gydytojui ir mažesne pradine doze. Pacientų, sergančių hipertenzija ir širdies vainikinės kraujotakos nepakankamumu, gydymo beta adrenoblokatoriais nutraukti nereikia – gydymą beta adrenoblokatoriais reikia papildyti AKF inhibitoriais.

Aortos ar mitralinio vožtuvo stenoze ir hipertrofinė kardiomiopatija

AKF inhibitorius reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra pasunkėjęs kraujo ištekėjimas iš kairiojo skilvelio.

Pacientai, sergantys cukriniu diabetu

Nuo insulino priklausomu cukriniu diabetu sergantiems pacientams (esant spontaniniam polinkiui didėti kalio koncentracijai kraujyje) gydymą reikia pradėti prižiūrint gydytojui ir mažesne pradine doze.

Diabetu sergantiems pacientams, kurie vartoja geriamųjų vaistų nuo diabeto arba insuliną, reikia atidžiai kontroliuoti glikemiją pirmąjį gydymosi AKF inhibitoriumi mėnesį.

Gliukozės kiekį kraujyje svarbu stebėti gydant diabetu sergančius pacientus, ypač jei jiems nustatytas mažas kalio kiekis.

Etniniai skirtumai

Kaip ir gydant kitais angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais, juodaodžiams pacientams perindoprilis kraujospūdį mažina silpniau negu kitų rasių ligoniams, tikriausiai dėl to, kad hipertenzija sergantiems juodaodžiams dažniau pasitaiko būklės, kai yra mažas renino kiekis.

Operacija ir nejautra

Angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai gali sukelti hipotenziją nejautos metu, ypač jei vartojamas anestetikas, kuris mažina kraujospūdį.

Dėl šios priežasties rekomenduojama, jei galima, gydymą tokiais ilgai veikiančiais angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriais kaip perindoprilis nutraukti likus parai iki operacijos.

Kepenų nepakankamumas

Retais atvejais AKF inhibitoriai gali sukelti sindromą, kuris prasideda cholestazine gelta, progresuoja į žaibinę kepenų nekrozę ir (kartais) baigiasi mirtimi. Šio sindromo mechanizmas neaiškus. Jei pacientams, gydomiems AKF inhibitoriais, atsiranda gelta ar labai padidėja kepenų fermentų aktyvumas, reikia nutraukti AKF inhibitorių vartojimą ir imtis tinkamų gydymo priemonių (žr. 4.8 skyrių).

Pacientų, kuriems yra sutrikusi kepenų funkcija, organizme amlodipino pusinės eliminacijos laikotarpis yra ilgesnis ir AUC vertės didesnės. Dozavimo rekomendacijos nėra nustatytos. Šiuo atveju amlodipiną reikia skirti pradant nuo mažiausios gydomosios dozės ir būti atsargiems tiek pradant gydymą, tiek didinant dozę. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų nepakankamumas, gali prirreikti lėtai titruoti dozę ir atidžiai stebėti jų būklę.

TRIPLIXAM derinio poveikis nebuvo tiriamas pacientams, kuriems yra sutrikusi kepenų funkcija. Atsižvelgiant į kiekvieno atskiro šio derinio komponento poveikį, TRIPLIXAM negalima skirti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų nepakankamumas, jo atsargiai reikia skirti pacientams, sergantiems lengvu ar vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumu.

Šlapimo rūgštis

Pacientams, kurių kraujyje padidėja šlapimo rūgšties kiekis, gali padažnėti podagros priepuoliai.

Senyvi pacientai

Prieš pradant gydymą reikia ištirti inkstų funkciją ir kalio kiekį serume. Siekiant išvengti staigios hipotenzijos, pradinė dozė vėliau koreguojama pagal kraujospūdžio pokyčius, ypač tais atvejais, kai yra skysčių ir elektrolitų stoka.

Amlodipino dozę senyvo amžiaus pacientams reikia didinti atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu, dvigubas renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) nuslopinimas, kai vartojamas AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorių ar aliskireno derinys, siejamas su dažniau pasitaikančiais nepageidaujamais reiškiniais, tokiais kaip hipotenzija, hiperkalemija ir inkstų funkcijos susilpnėjimas (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą). (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vaistiniai preparatai, sukeltantys hiperkalemiją

Kai kurie vaistiniai preparatai ar preparatų klasės gali padidinti hiperkalemijos riziką: tai aliskirenas, kalio druskos, kalį organizme sulaikantys diuretikai, AKF inhibitoriai, angiotenzino II receptorių blokatoriai, nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (NVNU), heparinai, imunosupresiniai preparatai, pvz., ciklosporinas ar takrolimuzas, trimetoprimas. Šių vaistinių preparatų derinys didina hiperkalemijos riziką.

Kartu vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių)

Aliskirenas: pacientams, sergantiems diabetu arba esant sutrikusiai inkstų funkcijai, padidėja hiperkalemijos rizika, pablogėja inkstų funkcija, padidėja sergamumas širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis bei mirštamumas nuo jų.

Ekstrakorporinis gydymas. Ekstrakorporinio gydymo, dėl kurio kraujas sąveikauja su neigiamą krūvį turinčiais paviršiais, pavyzdžiui, dializės arba hemofiltracijos metu naudojant tam tikras didelio pralaidumo membranas (pvz., poliakrilonitrilo membranas) ar atliekant mažo tankio lipoproteinų aferezę su dekstrano sulfatu, metu gali padidėti sunkių anafilaktoidinių reakcijų rizika (žr. 4.3 skyrių). Jeigu reikia tokio gydymo, reikia apgalvotai naudoti kitokio tipo dializės membraną arba skirti kitos grupės antihipertenzinį vaistinį preparatą.

Sakubitrilas / valsartanas. Perindoprilio negalima vartoti kartu su sakubitrilu / valsartanu, nes kartu slopinant nepriliziną ir AKF, gali padidėti angioneurozinės edemos rizika. Sakubitrilo / valsartano negalima pradėti vartoti tol, kol nepraėjo 36 valandos po paskutinės perindoprilio dozės suvartojimo. Gydymo perindoprilium negalima pradėti tol, kol nepraėjo 36 valandos po paskutinės sakubitrilo / valsartano dozės (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Kartu vartoti nerekomenduojama:

<i>Komponentas</i>	<i>Žinoma sąveika su šiuo vaistiniu preparatu</i>	<i>Sąveika su kitais vaistiniais preparatais</i>
Perindoprilis ir indapamidas	Litis	Kartu vartojant litį ir AKF inhibitorius, pastebėtas laikinas ličio koncentracijos serume padidėjimas ir toksinio poveikio sustiprėjimas. Perindoprilio ir indapamido derinio nerekomenduojama vartoti kartu su ličiu, bet jei toks gydymas yra būtinas, reikia atidžiai stebėti ličio kiekį serume (žr. 4.4 skyrių).
Perindoprilis	Aliskirenas	Diabetu nesergantiems pacientams bei pacientams, kurių inkstų funkcija nėra sutrikusi, padidėja hiperkalemijos, inkstų funkcijos pablogėjimo ir sergamumo bei mirštamumo nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizika (žr. 4.4 skyrių).
	Kartu skiriamas AKF inhibitorius ir angiotenzino receptorių blokatorius	Literatūroje aprašyta, kad pacientams, sergantiems nustatyta aterosklerozine liga, širdies nepakankamumu arba diabetu su terminaliniu organų pažeidimu, AKF inhibitoriaus ir angiotenzino receptorių blokatoriaus derinio skyrimas yra susijęs su dažnesne hipotenzija, apalpimu (sinkope), hiperkalemija ir inkstų funkcijos pablogėjimu (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą), palyginti su vienu renino-angiotenzino-aldosterono sistemą veikiančiu preparatu. Dvigubą blokadą (t. y. AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptoriaus blokatoriaus derinį) reikia apriboti iki individualiai apibrėžtų atvejų, atidžiai stebint inkstų funkciją, kalio koncentraciją ir kraujospūdį (žr. 4.4 skyrių).
	Estramustinas	Sustiprėjusio nepageidaujamo poveikio, pvz., angioneurozinės edemos (angioedemos), rizika.
	Kalių organizme sulaikantys vaistiniai preparatai (pvz., triamterenas, amiloridas ir kt.), kalis (druskos)	Hiperkalemija (galimai mirtina), ypač esant inkstų funkcijos sutrikimui (papildantis hiperkaleminis poveikis). Minėtų vaistinių preparatų kartu su perindoprilium vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jeigu vis dėlto šie preparatai būtini, jų reikia vartoti atsargiai ir dažnai nustatinėti kalio kiekį kraujo serume. Apie spironolaktono vartojimą, esant širdies funkcijos nepakankamumui, žr. skyrių „Reikia specialių atsargumo priemonių kartu vartojant“.
	Kotrimoksazolas (trimetoprimas / sulfametoksazolas)	Pacientams, kurie kartu vartoja kotrimoksazolą (trimetoprimą / sulfametoksazolą), gali padidėti hiperkalemijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Amlodipinas	Dantrolenas (infuzija)	Atliekant bandymus su gyvūnais buvo pastebėta, kad, esant hiperkalemijai ir pavartojus verapamilio bei į veną suleidus dantroleno, prasidėjo mirtinas skilvelių virpėjimas ir širdies ir kraujagyslių sistemos kolapsas. Dėl hiperkalemijos rizikos rekomenduojama, kad pacientams, linkusiems į piktybinę hipertermiją bei gydant piktybinę hipertermiją, būtų vengiama tuo pat metu skirti kalcio kanalų blokatorių, pvz., amlodipino.
	Greipfrutai ar greipfrutų sultys	Kai kuriems pacientams gali padidėti biologinis prieinamumas ir dėl to sustiprėti kraujospūdį mažinantis poveikis.

Reikia specialių atsargumo priemonių kartu vartojant:

Komponentas	Žinoma sąveika su šiuo vaistiniu preparatu	Sąveika su kitais vaistiniais preparatais
Perindoprilis ir indapamidas	Baklofenas	Sustiprėja antihipertenzinis poveikis. Būtina stebėti kraujospūdį ir prireikus koreguoti antihipertenzinių vaistinių preparatų dozę.
	Nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (įskaitant dideles acetilsalicilo rūgšties dozes)	AKF inhibitorius vartojant kartu su nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo (t. y. acetilsalicilo rūgšties dozėmis nuo uždegimo, COX-2 inhibitorius ir neselektyvius NVNU) gali susilpnėti kraujospūdį mažinantis poveikis. Kartu vartojant AKF inhibitorių ir NVNU, gali padidėti inkstų funkcijos pablogėjimo rizika, įskaitant ūminio inkstų nepakankamumo galimybę, ir serume padaugėti kalio, ypač tiems pacientams, kurių inkstų funkcija ir anksčiau buvo bloga. Šį derinį reikia skirti atsargiai, ypač senyvo amžiaus pacientams. Pacientai turi gauti pakankamai skysčių, o inkstų funkciją reikia stebėti pradėjus gydymą šiais deriniais ir periodiškai jį tęsiant.
Perindoprilis	Preparatai nuo cukrinio diabeto (insulinas, geriamieji hipoglikeminiai preparatai)	Epidemiologinių tyrimų duomenimis, kartu vartojant angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių ir preparatų nuo cukrinio diabeto (insulinų, geriamųjų hipoglikeminių preparatų), gali sustiprėti gliukozės koncentraciją kraujyje mažinantis poveikis. Didesnė tikimybė, kad šis fenomenas pasireikš pirmąsias kombinuoto gydymo savaites bei pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi.

	<p>Kalio organizme nesulaikantys diuretikai</p>	<p>Pacientams, vartojantiems diuretikus, ypač tiems, kuriems yra kraujo tūrio ir (arba) druskos stoka, pradėjus gydymą AKF inhibitoriais gali pernelyg sumažėti kraujospūdis. Hipotenzinio poveikio galimybę galima sumažinti nutraukiant diuretikų vartojimą, padidinant kraujo tūrį ar pavartojus daugiau druskos prieš pradėdant gydymą mažomis, palaipsniui didinamomis perindoprilio dozėmis.</p> <p>Esant arterinei hipertenzijai, jei anksčiau skirtas gydymas diuretikais sukėlė druskos ar kraujo tūrio stoką, prieš pradėdant gydymą AKF inhibitoriais būtina nutraukti diuretikų vartojimą – tokiu atveju vėliau galima skirti kalio organizme nesulaikančio diuretikų arba AKF inhibitorių būtina pradėti vartoti maža doze, vėliau ją palaipsniui didinant.</p> <p>Esant diuretikais gydomam staziniam širdies nepakankamumui, AKF inhibitorių reikia pradėti vartoti labai maža doze, galimai po to, kai bus sumažinta susijusio kalio organizme nesulaikančio diuretikų dozė.</p> <p>Visais atvejais pirmąsias kelias gydymo AKF inhibitoriumi savaites būtina stebėti inkstų funkciją (kreatinino koncentraciją).</p>
	<p>Kalių organizme sulaikantys diuretikai (eplerenonas, spironolaktonas)</p>	<p>Kai eplerenono ar spironolaktono vartojama nuo 12,5 mg iki 50 mg per parą dozėmis, kartu vartojant mažas AKF inhibitorių dozes, gydant II–IV klasių (pagal NYHA) širdies nepakankamumą, kai išstūmimo frakcija < 40 %, anksčiau vartojus AKF inhibitorių ir kilpinių diuretikų, yra hiperkalemijos, galimai mirtinos, rizika, ypač jeigu nestebima, kaip pacientai laikosi šio derinio vartojimo rekomendacijų.</p> <p>Prieš pradėdami gydyti šiuo deriniu patikrinkite, ar nėra hiperkalemijos ir inkstų funkcijos sutrikimo.</p> <p>Pirmąjį gydymo mėnesį rekomenduojamas atidus kalio ir kreatinino kiekio kraujyje stebėjimas kartą per savaitę gydymo pradžioje ir kartą per mėnesį – vėliau.</p>
	<p>Racekadotrilis</p>	<p>Žinoma, kad AKF inhibitoriai (pvz., perindoprilis) sukelia angioneurozinę edemą. Ši rizika gali padidėti, vartojant kartu su racekadotriliumi (vaistas, kuriuo gydomas ūminis viduriavimas).</p>
	<p>mTOR inhibitoriai (pvz.: sirolimuzas, everolimuzas, temsirolimuzas)</p>	<p>Pacientams, kuriems kartu skiriamas gydymas mTOR inhibitoriais, gali padidėti angioneurozinės edemos rizika (žr. 4.4 skyrių).</p>

Indapamidas	Polimorfine skilveline paroksizmine tachikardija (<i>torsades de pointes</i>) sukiantys preparatai	Dėl hipokalemijos rizikos indapamido reikia atsargiai skirti kartu su vaistiniais preparatais, kurie sukelia polimorfine skilveline paroksizmine tachikardija (<i>torsades de pointes</i>): I A klasės preparatais nuo širdies aritmijos (chinidinu, hidrochinidinu, dizopiramidu); III klasės preparatais nuo širdies aritmijos (amjodaronu, dofetilidu, ibutilidu, bretiliu, sotaloliu); kai kuriais neuroleptikais (chlorpromazinu, ciamemazinu, levomepromazinu, tioridazinu, trifluoperazinu), benzamidais (amisulpridu, sulpiridu, sultopridu, tiapridu), butirofenonais (droperidoliu, haloperidoliu), kitais neuroleptikais (pimozidu); kitomis medžiagomis – bepridiliu, cisapridu, difemaniliu, į veną leidžiamais eritromicino preparatais, halofantrinu, mizolastinu, moksifloksacinu, pentamidinu, sparfloksacinu, į veną leidžiamais vinkamino preparatais, metadonu, astemizolu, terfenadinu. Būtina vengti žemos kalio koncentracijos, prireikus – koreguoti; stebėti QT intervalą.
	Amfotericinas B (į veną leidžiami preparatai), gliukokortikoidai ir mineralokortikoidai (sisteminio poveikio), tetrakozaktidas, stimuliuojamieji vidurių laisvinamieji preparatai	Didesnė kalio kiekio sumažėjimo rizika (suminis poveikis). Būtina tikrinti kalio kiekį ir, jei reikia, jį koreguoti. Ypač atsargiai reikia gydyti kartu su širdį veikiančiais glikozidais. Reikia skirti nestimuliuojamųjų vidurių laisvinamųjų preparatų.
	Širdį veikiantys glikozidai	Mažas kalio kiekis sustiprina toksinį širdį veikiančių glikozidų poveikį. Reikia stebėti kalio kiekį bei atlikti EKG ir prireikus koreguoti gydymą.
	Alopurinolis	Gali padažnėti padidėjusio jautrumo reakcijos alopurinoliui, kai jis vartojamas derinyje su indapamidu.
Amlodipinas	CYP3A4 induktoriai	Duomenų apie CYP3A4 induktorių poveikį amlodipinui nėra. Kartu vartojant CYP3A4 induktorių (pvz., rifampicino, paprastųjų jonažolių – <i>Hypericum perforatum</i> – preparatų) gali sumažėti amlodipino koncentracija kraujo plazmoje. Skiriant amlodipiną kartu su CYP3A4 induktoriais, būtinas atsargumas.

	CYP3A4 inhibitoriai	<p>Kartu su amlodipinu vartojant stiprių ar vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorių (proteazių inhibitorių, azolinių priešgrybelinių preparatų, makrolidų, pvz., eritromicino ar klaritromicino, verapamilio ar diltiazemo) gali reikšmingai padidėti amlodipino koncentracija plazmoje. Kliniškai šie farmakokinetikos ypatumai gali būti ryškesni senyvo amžiaus pacientams. Taigi gali prireikti klinikinio stebėjimo ir dozės koregavimo.</p> <p>Padidėja hipotenzijos rizika pacientams, kurie klaritromiciną vartoja kartu su amlodipinu. Rekomenduojama atidžiai stebėti pacientus amlodipino vartojimo kartu su klaritromicinu metu.</p>
--	---------------------	--

Atsargiai vartoti kartu su:

Komponentas	Žinoma sąveika su šiuo vaistiniu preparatu	Sąveika su kitais vaistiniais preparatais
Perindoprilis, indapamidas, amlodipinas	Imipramino tipo antidepresantai (tricikliai), neuroleptikai	Sustiprėja antihipertenzinis poveikis, padidėja ortostatinės hipotenzijos rizika (suminis poveikis).
	Kiti vaistai nuo hipertenzijos	Vartojant kitus vaistinius preparatus nuo hipertenzijos kraujospūdis gali dar labiau sumažėti.
	Kortikosteroidai, tetrakozaktidas	Susilpnėja antihipertenzinis poveikis (druskų ir skysčių susilaikymas dėl kortikosteroidų poveikio).
Perindoprilis	Kraujospūdžio mažinamieji ir kraujagyslių plečiamieji preparatai	Kartu vartojamas nitroglicerinas ir kiti nitratai arba kiti kraujagyslių plečiamieji preparatai gali dar labiau sumažinti kraujospūdį.
	Alopurinolis, citostatikai arba imunosupresantai, sisteminio poveikio kortikosteroidai ar prokainamidas	Vartojant kartu su AKF inhibitoriais gali padidėti leukopenijos rizika.
	Anestetikai	AKF inhibitoriai gali sustiprinti kai kurių anestetikų hipotenzinį poveikį.
	Diuretikai (tiazidiniai ar kilpiniai diuretikai)	Ankstesnis gydymas didelėmis diuretikų dozėmis gali sumažinti skysčių tūrį ir pradėjus gydyti perindopriliumi kelti hipotenzijos riziką.

	Gliptinai (linagliptinas, saksagliptinas, sitagliptinas, vildagliptinas)	Pacientams, gydomiems tuo pat metu ir AKF inhibitoriumi, padidėja angioedemos rizika dėl sumažėjusio dipeptidilpeptidazės IV (DPP-IV) aktyvumo veikiant gliptinams.
	Simpatomimetikai	Simpatomimetikai gali susilpninti antihipertenzinį AKF inhibitorių poveikį.
	Aukso preparatai	Retais atvejais pranešta apie pacientams, kurie gydomi injekciniais aukso preparatais (natrio aurotiomalatu) ir kartu vartoja AKF inhibitorių, įskaitant perindoprilį, pasireiškusias nitritoidines reakcijas (simptomai: veido paraudimas, pykinimas, vėmimas ir hipotenzija).
Indapamidas	Metforminas	Metformino sukelta pieno rūgšties acidozė gali sukelti funkcinį inkstų nepakankamumą, susijusį su diuretikų ir ypač kilpinių diuretikų vartojimu. Nevartoti metformino, kai kreatinino kiekis plazmoje viršija 15 mg/l (135 mikromoliai/l) vyrams ir 12 mg/l (110 mikromoliai/l) moterims.
	Jodo turintys kontrastiniai preparatai	Diuretikų sukeltos dehidracijos atvejais padidėja ūminio inkstų nepakankamumo rizika, ypač tada, kai vartojamos didelės jodo turinčių kontrastinių preparatų dozės. Prieš skiriant vartoti tokius preparatus, organizme reikia atkurti skysčių kiekį.
	Kalcis (druskos)	Kalcio kiekio padidėjimo rizika, nes sumažėja jo išskyrimas su šlapimu.
	Ciklosporinas	Kreatinino kiekio padidėjimo rizika, nekintant cirkuliuojančio ciklosporino kiekiui, net jei nėra druskų ir skysčio trūkumo.
Amlodipinas	Atorvastatinas, digoksinas arba varfarinas	Klinikiniuose sąveikos tyrimuose amlodipinas neveikė atorvastatino, digoksino arba varfarino farmakokinetikos.
	Takrolimuzas	Kyla kartu su amlodipinu vartojamo takrolimuzo koncentracijų kraujyje padidėjimo rizika. Norint išvengti takrolimuzo toksinio poveikio, takrolimuzu gydomiems pacientams, vartojantiems amlodipiną, reikia matuoti takrolimuzo koncentracijas kraujyje ir, jeigu reikia, keisti takrolimuzo dozę.
	Ciklosporinas	Ciklosporino ir amlodipino sąveikos tyrimų su sveikais savanoriais ar kitomis populiacijomis neatlikta, išskyrus pacientus po inkstų persodinimo, kuriems buvo išmatuotos didesnės mažiausiosios ciklosporino koncentracijos (vidutiniškai 0 % - 40 %). Pacientams, kuriems buvo persodinti inkstai, vartojantiems amlodipiną, reikia apgalvotai matuoti ciklosporino koncentracijas ir, prireikus, mažinti ciklosporino dozę.
	Simvastatinas	Daug kartų skiriant 10 mg amlodipino ir 80 mg simvastatino derinį simvastatino koncentracija padidėjo 77 %, palyginti su vieno simvastatino vartojimu. Pacientams, gydomiems amlodipinu, simvastatino dozė turi būti apribota iki 20 mg per parą.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Atsižvelgiant į šio sudėtinio vaistinio preparato sudedamųjų dalių poveikį nėštumo ir žindymo laikotarpiu, TRIPLIXAM nerekomenduojama vartoti pirmąjį nėštumo trimestrą. TRIPLIXAM draudžiama vartoti antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrus.

TRIPLIXAM draudžiama vartoti žindymo laikotarpiu. Reikia nuspręsti, ar nustoti žindyti, ar nustoti vartoti TRIPLIXAM, atsižvelgiant į tai, kiek šis gydymas svarbus motinai.

Nėštumas

Perindoprilis

Pirmąjį nėštumo trimestrą AKF inhibitorių vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrus jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).
--

Epidemiologinių duomenų apie pirmąjį nėštumo trimestrą vartojamų AKF inhibitorių teratogeninio poveikio riziką nepakanka; tačiau negalima paneigti nedidelės rizikos. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AKF inhibitoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AKF inhibitorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokią tinkamą gydymą. Žinoma, kad antrąjį arba trečiąjį nėštumo trimestrą vartojami AKF inhibitoriai sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkalemiją) (žr. 5.3 skyrių).

Jeigu AKF inhibitorių buvo vartota nuo antrojo nėštumo trimestro, rekomenduojama atlikti ultragarsinį inkstų funkcijos ir kaukolės tyrimą.

Kūdikius, kurių motinos vartojo AKF inhibitorių, reikia atidžiai stebėti dėl hipotenzijos (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Indapamidas

Duomenų apie indapamido vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigtis). Ilgalaikė ekspozicija tiazidiniams diuretikams trečiąjį nėštumo trimestrą gali sumažinti motinos plazmos tūrį ir kraujo tėkmę iš gimdos per placentą, o tai gali sukelti vaisiaus ir placentos išemiją ir augimo atsilikimą. Be to, yra duomenų apie naujagimių hipoglikemiją ir trombocitopeniją, kai tiazidinių diuretikų buvo vartojama iki gimdymo likus nedaug laiko.

Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Amlodipinas

Amlodipino saugumas moters nėštumui nenustatytas.

Su gyvūnais atlikti tyrimai, kai amlodipino buvo skiriama didelėmis dozėmis, parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Žindymas

TRIPLIXAM draudžiama vartoti žindymo laikotarpiu.

Perindoprilis

Kadangi informacijos apie perindoprilio vartojimą žindymo laikotarpiu nėra, vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama. Žindymo laikotarpiu geriau skirti alternatyvius vaistus, pasižyminčius geresnėmis saugumo savybėmis, ypač žindant naujagimį arba neišnešiotą kūdikį.

Indapamidas

Nėra pakankamai informacijos apie tai, ar indapamido arba indapamido metabolitų išsiskiria į motinos pieną. Gali pasireikšti padidėjęs jautrumas sulfonamidų dariniams ir hipokalemija. Pavojaus naujagimiams ar kūdikiams atmesti negalima.

Indapamidas yra labai panašus į tiazidinius diuretikus, kurie žindymo metu sumažina ar net nuslopina pieno gamybą.

Amlodipinas

Nėra žinoma, ar amlodipinas išsiskiria su motinos pienu.

Vaisingumas

Bendras perindoprilio ir indapamido poveikis

Reprodukcinio toksiškumo tyrimai neparodė jokio poveikio žiurkių patelių ir patinų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Nenumatoma jokio poveikio žmonių vaisingumui.

Amlodipinas

Gydant kalcio kanalų blokatoriais kai kuriems pacientams stebėti grįžtamieji spermatozoido galvutės biocheminiai pakitimai. Klinikinių duomenų vertinant galimą amlodipino poveikį vaisingumui nepakanka. Viename tyrime, atliktame su žiurkėmis, buvo nustatytas nepageidaujamas poveikis patinų vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

TRIPLIXAM poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas.

Perindoprilis ir indapamidas nedaro įtakos gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus, tačiau kai kuriems pacientams dėl sumažėjusio kraujospūdžio gali būti individualių reakcijų.

Amlodipinas gali turėti silpną ar vidutinio stiprumo poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jeigu pacientai patiria svaigulį, galvos skausmą, nuovargį ar pykinimą, jų gebėjimas reaguoti gali būti sutrikęs.

Dėl šių priežasčių gebėjimas vairuoti ir valdyti mechanizmus gali būti sutrikęs. Rekomenduojamas atsargumas, ypač pradedant gydymą.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškiančios vartojant perindoprilį, indapamidą ir amlodipiną atskirai, apie kurias buvo pranešta dažniausiai, yra šios: galvos svaigimas, galvos skausmas, parestezija, mieguistumas, skonio pojūčio sutrikimas, regėjimo sutrikimas, dvejinimasis akyse, ūžesys ausyse, dažno širdies plakimo jautimas (palpitacijos), paraudimas (kraujo plūdimas į veidą), hipotenzija (ir su hipotenzija susijęs poveikis), kosulys, dusulys, virškinimo trakto sutrikimai (pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, virškinimo sutrikimas, pykinimas, vėmimas, tuštinimosi pokytis), niežėjimas, bėrimas, makulopapulinis bėrimas, raumenų mėšlungis, kulkšnių patinimas, bendras negalavimas, pabrinkimai ir nuovargis.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Gydant perindoprilium, indapamidu ar amlodipinu, buvo pastebėti toliau išvardyti nepageidaujamo poveikio reiškiniai. Jie pagal dažnį suskirstyti taip:

labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

MedDRA organų sistemų klasės	Nepageidaujamas poveikis	Dažnis		
		Perindoprilis	Indapamidas	Amlodipinas
Infekcijos ir infestacijos	Rinitas	Labai reti	-	Nedažni
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Eozinofilija	Nedažni*	-	-
	Agranulocitozė (žr. 4.4 skyrių)	Labai reti	Labai reti	-
	Aplastinė anemija	-	Labai reti	
	Pancitopenija	Labai reti	-	-
	Leukopenija (žr. 4.4 skyrių)	Labai reti	Labai reti	Labai reti
	Neutropenija (žr. 4.4 skyrių)	Labai reti	-	-
	Hemolizinė anemija	Labai reti	Labai reti	-
	Trombocitopenija (žr. 4.4 skyrių)	Labai reti	Labai reti	Labai reti
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas	-	Nedažni	Labai reti
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipoglikemija (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)	Nedažni*	-	-
	Hiperkalemija, praeinanti nutraukus gydymą (žr. 4.4 skyrių)	Nedažni*	-	-
	Hiponatremija (žr. 4.4 skyrių)	Nedažni*	Dažnis nežinomas	
	Hiperglikemija	-	-	Labai reti
	Hiperkalcemija	-	Labai reti	-
	Kalio stoka su hipokalemija, tam tikroms pacientų grupėms su didele rizika – labai rimta (žr. 4.4 skyrių)	-	Dažnis nežinomas	-
Psichikos sutrikimai	Nemiga	-	-	Nedažni
	Pakitusi nuotaika (įskaitant nerimą)	Nedažni	-	Nedažni
	Depresija	-	-	Nedažni
	Miego sutrikimai	Nedažni	-	-
	Sumišimo būklė	Labai reti	-	Reti
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos sukimasis	Dažni	-	Dažni
	Galvos skausmas	Dažni	Reti	Dažni
	Parestezija	Dažni	Reti	Nedažni
	Mieguistumas	Nedažni*	-	Dažni

MedDRA organų sistemų klasės	Nepageidaujamas poveikis	Dažnis		
		Perindoprilis	Indapamidas	Amlodipinas
	Hipestezija	–	–	Nedažni
	Skonio pokyčiai	Dažni	–	Nedažni
	Drebulys	–	–	Nedažni
	Apalpimas (sinkopė)	Nedažni*	Dažnis nežinomas	Nedažni
	Hipertonija	–	–	Labai reti
	Periferinė neuropatija	–	–	Labai reti
	Ekstrapiramidinis sutrikimas (ekstrapiramidinis sindromas)	-	-	Dažnis nežinomas
	Galvos smegenų kraujotakos sutrikimas, galimai antrinis dėl pernelyg stipriai nukritusio kraujospūdžio didelę riziką turintiems pacientams (žr. 4.4 skyrių)	Labai reti	-	-
	Jeigu yra kepenų funkcijos nepakankamumas, gali prasidėti hepatinė encefalopatija (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius)	-	Dažnis nežinomas	-
	Akių sutrikimai	Regėjimo sutrikimas	Dažni	Dažnis nežinomas
Dvejinimasis akyse		–	–	Dažni
Trumparegystė		-	Dažnis nežinomas	-
Neryškus matymas		-	Dažnis nežinomas	-
Ausų ir labirintų sutrikimai	Ūžesys	Dažni	–	Nedažni
	Galvos svaigimas (<i>vertigo</i>)	Dažni	Reti	-
Širdies sutrikimai	Širdies plakimo pojūtis	Nedažni*	–	Dažni
	Tachikardija	Nedažni*	–	–
	Krūtinės angina (žr. 4.4 skyrių)	Labai reti	–	–
	Aritmija (įskaitant bradikardiją, skilvelinę tachikardiją ir prieširdžių virpėjimą)	Labai reti	Labai reti	Nedažni
	Miokardo infarktas, galimai antrinis dėl per didelės hipotenzijos didelės rizikos pacientų grupėje (žr. 4.4 skyrių)	Labai reti	–	Labai reti
	Polimorfinė skilvelinė paroksizminė tachikardija (<i>torsades de pointes</i>) (galimai mirtina) (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)	–	Dažnis nežinomas	–
	Paraudimas	–	–	Dažni

MedDRA organų sistemų klasės Kraujagyslių sutrikimai	Nepageidaujamas poveikis	Dažnis		
		Perindoprilis	Indapamidas	Amlodipinas
Kraujagyslių sutrikimai	Hipotenzija (ir poveikis, susijęs su hipotenzija) (žr. 4.5 skyrių)	Dažni	Labai reti	Nedažni
	Vaskulitas	Nedažni*	–	Labai reti
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys (žr. 4.4 skyrių)	Dažni	–	Nedažni
	Dusulys	Dažni	–	Dažni
	Bronchų spazmas	Nedažni	–	–
	Eozinofilinė pneumonija	Labai reti	–	–
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas	Dažni	–	Dažni
	Vidurių užkietėjimas	Dažni	Reti	Dažni
	Viduriavimas	Dažni	–	Dažni
	Dispepsija	Dažni	–	Dažni
	Pykinimas	Dažni	Reti	Dažni
	Vėmimas	Dažni	Nedažni	Nedažni
	Burnos džiūvimas	Nedažni	Reti	Nedažni
	Pasikeitę tuštinimosi įpročiai	–	–	Dažni
	Dantenuų hiperplazija	–	–	Labai reti
	Pankreatitas	Labai reti	Labai reti	Labai reti
	Gastritas	–	–	Labai reti
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Hepatitas (žr. 4.4 skyrių)	Labai reti	Dažnis nežinomas	Labai reti
	Gelta	–	–	Labai reti
	Sutrikusi kepenų funkcija	–	Labai reti	–
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Niežėjimas	Dažni	–	Nedažni
	Bėrimas	Dažni	–	Nedažni
	Makulopapulinis bėrimas	–	Dažni	–
	Dilgėlinė (žr. 4.4 skyrių)	Nedažni	Labai reti	Nedažni
	Angioedema (žr. 4.4 skyrių)	Nedažni	Labai reti	Labai reti
	Nuplikimas	–	–	Nedažni
	Purpura	–	Nedažni	Nedažni
	Odos spalvos pokyčiai	–	–	Nedažni
	Padidėjęs prakaitavimas (hiperhidrozė)	Nedažni	–	Nedažni
	Egzantema	–	–	Nedažni
	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos	Nedažni*	Dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių)	Labai reti
	Psoriazės pasunkėjimas	Reti	–	–
	Pemfigoidas	Nedažni*	–	–
	Daugiaformė raudonė	Labai reti	–	Labai reti
	Stivenso - Džonsono (<i>Stevens-Johnson</i>) sindromas	–	Labai reti	Labai reti
Eksfoliacinis dermatitas	–	–	Labai reti	

MedDRA organų sistemų klasės	Nepageidaujamas poveikis	Dažnis		
		Perindoprilis	Indapamidas	Amlodipinas
	Toksinė epidermio nekrolizė	–	Labai reti	–
	Kvinkės edema	–	–	Labai reti
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų mėšlungis	Dažni	–	Dažni
	Kulkšnių patinimas	–	–	Dažni
	Šnarių skausmai	Nedažni*	–	Nedažni
	Raumenų skausmai	Nedažni*	–	Nedažni
	Nugaros skausmas	–	–	Nedažni
	Galimas sisteminės raudonosios vilkligės pasunkėjimas	-	Dažnis nežinomas	-
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Šlapinimosi sutrikimas	–	–	Nedažni
	Naktinis šlapinimasis	-	-	Nedažni
	Dažnas šlapinimasis	-	-	Nedažni
	Ūminis inkstų funkcijos nepakankamumas	Labai reti	–	–
	Inkstų nepakankamumas	Nedažni	Labai reti	–
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Erekcijos sutrikimas	Nedažni	–	Nedažni
	Ginekomastija	–	–	Nedažni
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Astenija	Dažni	–	Dažni
	Nuovargis	–	Reti	Dažni
	Pabrinkimai	–	–	Labai dažni
	Krūtinės skausmas	Nedažni*	–	Nedažni
	Skausmas	–	–	Nedažni
	Negalavimas	Nedažni*	–	Nedažni
	Periferinė edema	Nedažni*	–	–
	Karščiavimas	Nedažni*	–	–
Tyrimai	Svorio padidėjimas	–	–	Nedažni
	Svorio sumažėjimas	-	-	Nedažni
	Šlapalo koncentracijos kraujyje padidėjimas	Nedažni*	–	–
	Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas	Nedažni*	–	–
	Bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas	Reti	–	–
	Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas	Reti	Dažnis nežinomas	Labai reti
	Sumažėjęs hemoglobino kiekis, sumažėjęs hematokrito kiekis (žr. 4.4 skyrių)	Labai reti	-	-
	QT pailgėjimas elektrokardiogramoje (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius)	–	Dažnis nežinomas	–

MedDRA organų sistemų klasės	Nepageidaujamas poveikis	Dažnis		
		Perindoprilis	Indapamidas	Amlodipinas
	Gliukozės koncentracijos kraujyje padidėjimas	–	Dažnis nežinomas	–
	Šlapalo rūgšties koncentracijos kraujyje padidėjimas	–	Dažnis nežinomas	–
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Nugriuvimas	Nedažni*	–	–

* Dažnis apskaičiuojamas pagal klinikinius tyrimus, kuriuose stebimi spontaniniuose pranešimuose nustatyti nepageidaujami reiškiniai.

Vartojant kitokius AKF inhibitorius, buvo pranešta apie sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromą (SAHSS). SAHSS gali būti laikomas labai reta galima komplikacija, susijusia su gydymu AKF inhibitoriais, įskaitant perindoprilį.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt> esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu NepageidaujamaR@vvkt.lt), per interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>).

4.9 Perdozavimas

Nėra duomenų apie TRIPLIXAM perdozavimą žmonėms.

Perindoprilio / amlodipino deriniui

Simptomai

Vartojant perindoprilio ir indapamido derinį, labiausiai tikėtina nepageidaujama reakcija perdozavus vaisto yra hipotenzija, kartais kartu su pykinimu, vėmimu, mėšlungiu, svaiguliu, mieguistumu, minčių susipainiojimu (sumišimu), oligurija, kuri gali progresuoti iki anurijos (dėl hipovolemijos). Gali atsirasti druskų ir skysčių sutrikimų (sumažėti natrio ir kalio kiekis).

Gydymas

Pirmosios pagalbos priemonės yra skubus nuryto preparato šalinimas plaunant skrandį ir (ar) duodant aktyvintosios anglies, po to specializuotame centre reikia sunormalinti skysčių ir elektrolitų pusiausvyrą. Jei atsiranda ženkliai hipotenzija, ligonį reikia paguldyti ant nugaros taip, kad galva būtų žemiau. Jei reikia, galima infuzijos būdu suleisti į veną fiziologinio tirpalo ar kitokiu būdu padidinti skysčių kiekį organizme.

Perindoprilatas, aktyvi perindoprilio forma, gali būti pašalintas dializės būdu (žr. 5.2 skyrių).

Amlodipinui

Simptomai

Esama nedaug duomenų apie tyčinį amlodipino perdozavimą žmogaus organizme.

Turimais duomenimis, sunkaus perdozavimo atveju gali pasireikšti pernelyg stiprus periferinių kraujagyslių išsiplėtimas, kuris gali sukelti refleksinę tachikardiją. Aprašyta, kad sisteminė hipotenzija gali būti ryški ir ilgalaikė, įskaitant šoką, pasibaigiantį mirtimi.

Klinikai reikšmingą hipotenziją, kurią sukelia amlodipino perdozavimas, reikia gydyti aktyviai palaikant širdies ir kraujagyslių sistemos veiklą, įskaitant dažną širdies ir kvėpavimo funkcijų stebėjimą, galūnių pakėlimą ir cirkuliuojančio skysčių tūrio bei išskiriamo šlapimo kiekio stebėjimą.

Gydymas

Kraujagysles sutraukiantis preparatas, jeigu nėra tokio preparato vartojimo kontraindikacijų, gali padėti atkurti kraujagyslių tonusą ir kraujospūdį. Į veną leidžiamas kalcio gliukonatas gali padėti panaikinti kalcio kanalų blokados reiškinius.

Kai kuriais atvejais gali būti vertingas skrandžio plovimas. Sveikiems savanoriams amlodipino absorbcijos greitį sumažino aktyvintosios anglies pavartojimas iki 2 valandų nuo 10 mg amlodipino dozės pavartojimo.

Kadangi amlodipinas stipriai susijungia su baltymais, dializė jo pašalinti nepaveda.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – AKF inhibitoriai, deriniai. AKF inhibitoriai, kalcio kanalų blokatoriai ir diuretikai. ATC kodas – C09BX01.

TRIPLIXAM yra trijų kraujospūdį mažinančių komponentų, kurie vienas kitą papildančiais mechanizmais kontroliuoja hipertenzija sergančių pacientų kraujospūdį, derinys. Perindoprilio arginino druska yra angiotenziją konvertuojančio fermento inhibitorius, indapamidas – chlorosulfamoilo diuretikas, amlodipinas – dihidropiridino grupės kalcio jonų srauto inhibitorius.

Farmakologines TRIPLIXAM savybes apibūdina kiekvienas iš šių atskirų komponentų. Be to, perindoprilio ir indapamido deriniui būdingas papildomas šių dviejų komponentų kraujospūdį mažinantis sinerginis poveikis.

Veikimo mechanizmas

Perindoprilis

Perindoprilis yra angiotenziną konvertuojančio fermento, kuris konvertuoja angiotenziną I į angiotenziną II, medžiagą, sukeliančią kraujagyslių susitraukimą, inhibitorius (AKF inhibitorius); be to, šis fermentas skatina aldosterono išskyrimą iš antinksčių žievės ir skatina bradikinino, t. y. kraujagysles plečiančios medžiagos, vartimą neaktyviais heptapeptidais.

Dėl to:

- sumažėja aldosterono išskyrimas;
- padidėja plazmos renino aktyvumas, nes nebelieka aldosterono neigiamos grįžtamosios reakcijos;
- preparato vartojant nuolat ilgą laiką, sumažėja bendras periferinis kraujagyslių pasipriešinimas, pirmiausia raumenų ir inkstų kraujagyslių, bet druskų ir skysčių susikaupimo bei refleksinės tachikardijos neatsiranda.

Perindoprilio antihipertenzinis poveikis pasireiškia taip pat ir pacientams, kurių organizme yra maža ar normali renino koncentracija.

Perindoprilis veikia per savo aktyvų metabolitą perindoprilatą. Kiti jo metabolitai neaktyvūs.

Perindoprilis palengvina širdies darbą:

- išplėsdamas venas, tikriausiai dėl prostaglandinų metabolizmo pokyčių, sumažina prieškrūvį;
- sumažindamas bendrą periferinį kraujagyslių pasipriešinimą, sumažina pokrūvį.

Tyrimai su pacientais, sergančiais širdies nepakankamumu, parodė, kad:

- sumažėja kairiojo ir dešiniojo širdies skilvelių prisipildymo spaudimas;
- sumažėja bendras periferinis kraujagyslių pasipriešinimas;
- padidėja minutinis širdies tūris ir pagerėja širdies indeksas;
- sustiprėja vietinė kraujotaka raumenyje.

Taip pat pagerėja fizinio krūvio mėginio rezultatai.

Indapamidas

Indapamidas yra sulfonamido darinys su indolo žiedu, farmakologiškai sietinas su tiazidų grupės diuretikais. Indapamidas slopina natrio reabsorbciją inkstų žieviniame segmente, kur vyksta atskiedimas. Jis padidina natrio ir chloridų išskyrimą su šlapimu ir kiek mažiau didina kalio ir magnio išskyrimą, tuo pačiu padidėja šlapimo išskyrimas ir pasireiškia kraujospūdžio mažinamasis poveikis.

Amlodipinas

Amlodipinas yra dihidropiridino grupės kalcio jonų įtekėjimo inhibitorius (lėtųjų kanalų blokatorius arba kalcio jonų antagonistas) ir slopina transmembraninį kalcio jonų įtekėjimą širdies ir kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelėse.

Farmakodinaminis poveikis

Perindoprilis ir indapamidas

Pacientams, sergantiems hipertenzija, nepriklausomai nuo jų amžiaus, perindoprilio ir indapamido derinys sukelia nuo dozės priklausomą kraujospūdžio mažinamąjį poveikį, mažindamas sistolinį ir diastolinį arterinį kraujospūdį ir gulint, ir stovint. Klinikinių tyrimų metu kartu skiriami perindoprilis ir indapamidas pasižymėjo sinerginiu kraujospūdžio mažinamuoju poveikiu, palyginti su kiekvienu iš šių preparatų poveikiu, skiriant juos atskirai.

Perindoprilis

Perindoprilis veiksmingas gydant visų stadijų hipertenziją – lengvą, vidutinę ir sunkią. Sistolinis ir diastolinis arterinis kraujospūdis sumažėja ir stovint, ir gulint.

Išgėrus vieną dozę, stipriausias antihipertenzinis poveikis būna po 4–6 valandų, poveikis trunka 24 valandas.

Po 24 valandų išlieka vidutiniškai 80 % užblokuoto angiotenziną konvertuojančio fermento.

Pacientų, kurie reaguoja į gydymą, kraujospūdis sunormalėja per vieną mėnesį ir toks išlieka, nepasireiškiant tachifilaksijai.

Nutraukus gydymą nebūna atoveiksmio reakcijos (kraujospūdžio padidėjimo).

Perindoprilis veikia plėsdamas kraujagysles ir atkuria pagrindinių arterinių kamienų elastingumą, ištaiso rezistentinių arterijų histomorfometrinius pokyčius ir sumažina kairiojo skilvelio hipertrofiją.

Jei būtina, kartu vartojant tiazidinius diuretikus galima sukelti suminį sinerginį poveikį.

Angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriaus derinys su tiazidiniu diuretikumu sumažina hipokalemijos riziką, kuri didesnė vartojant vien diuretiką.

Indapamidas

Vartojant vien indapamidą, antihipertenzinis poveikis išlieka 24 valandas. Šį poveikį sukelia tokios dozės, kurių diurezinis poveikis yra minimalus.

Indapamido kraujospūdžio mažinamasis poveikis yra tiesiogiai proporcingas arterijų elastingumo pagerėjimui ir bendro bei arteriolių periferinio kraujagyslinio pasipriešinimo sumažėjimui.

Indapamidas sumažina kairiojo skilvelio hipertrofiją.

Kai viršijamos tiazidinių ir į juos panašių diuretikų dozės, kraujospūdžio mažinamasis poveikis išlieka stabilus ir nebedidėja, o šalutinis poveikis stiprėja toliau. Jei gydymas neveiksmingas, dozės didinti negalima.

Be to, hipertenzija sergantiems pacientams indapamidą vartojant trumpai, vidutinį laiką ir ilgai, pasirodė, kad indapamidas:

- neveikia lipidų metabolizmo: trigliceridų, MTL-cholesterolio ir DTL-cholesterolio;
- neveikia angliavandenių metabolizmo, net jei pacientai serga cukriniu diabetu ir hipertenzija.

Amlodipinas

Amlodipino kraujospūdžio mažinamojo veikimo mechanizmas pasireiškia dėl jo tiesioginio atpalaiduojamojo poveikio kraujagyslių lygiesiems raumenims. Tikslus mechanizmas, kuriuo amlodipinas sušvelnina krūtinės anginos simptomus, nėra iki galo apibrėžtas, tačiau amlodipinas sumažina bendrą išemiją šiais dviem veikimo būdais:

- amlodipinas išplečia periferines arterioles ir taip sumažina bendrą periferinį pasipriešinimą (pokrūvį), prieš kurį dirba širdis. Kadangi širdies susitraukimų dažnis išlieka stabilus, dėl tokio širdies nukrovimo sumažėja miokardo energijos suvartojimas ir deguonies poreikis;
- tikriausiai dar amlodipinas išplečia pagrindines vainikines arterijas ir vainikines arterioles tiek normaliose, tiek išeminėse srityse. Dėl šio išplėtimo padidėja deguonies pristatymas į miokardą pacientams, kuriems yra vainikinių arterijų spazmas (Prinzmetal, arba variantinė angina).

Pacientams, sergantiems hipertenzija, vaistinio preparato vartojimas vieną kartą per parą 24 valandų laikotarpiui užtikrina klinikai reikšmingą kraujospūdžio sumažėjimą gulint ir stovint. Dėl lėtos veikimo pradžios vartojant amlodipiną ūminė hipotenzija nėra būdinga.

Amlodipinas nėra susijęs su kokiais nors nepageidaujamais metaboliniais reiškiniais ar plazmos lipidų pokyčiais ir tinka vartoti pacientams, sergantiems astma, diabetu ir podagra.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

TRIPLIXAM poveikis sergamumui ir mirštamumui tirtas nebuvo.

Perindoprilis ir indapamidas

Daugiacentrio, atsitiktinių imčių, dvigubai aklu būdu aktyviai kontroliuojamo tyrimo PICXEL metu echokardiografiškai buvo įvertintas perindoprilio ir indapamido derinio poveikis kairiojo skilvelio hipertrofijai (KSH), palyginti su monoterapija enalaprilium.

PICXEL tyrimo metu hipertenzija sergantys pacientai, kuriems nustatyta KSH (apibūdinta kaip kairiojo skilvelio masės indeksas (KSMI) vyrams $> 120 \text{ g/m}^2$ ir $> 100 \text{ g/m}^2$ moterims), buvo atsitiktinai suskirstyti į grupes, iš kurių vienos grupės pacientams buvo skiriama vartoti 2 mg tert-butilamino perindoprilio (tai atitinka 2,5 mg perindoprilio arginino) ir 0,625 mg indapamido, o kita grupė buvo gydoma enalaprilium po 10 mg vieną kartą per parą. Gydymas tęsėsi vienerius metus. Atsižvelgiant į kraujospūdį dozė buvo didinama iki 8 mg tert-butilamino perindoprilio (tai atitinka 10 mg perindoprilio arginino) ir 2,5 mg indapamido arba iki 40 mg enalaprilio vieną kartą per parą. Tikrai 34 % pacientų tęsė gydymą 2 mg tert-butilamino perindoprilio (tai atitinka 2,5 mg perindoprilio arginino) kartu su 0,625 mg indapamido (palyginti su 20 %, kuriems buvo tęsiamas gydymas 10 mg enalaprilium).

Gydymo pabaigoje visoje atsitiktinai parinktų pacientų populiacijoje perindoprilio ir indapamido derinio grupėje KSMI sumažėjo pastebimai daugiau ($-10,1 \text{ g/m}^2$) negu enalaprilio grupėje ($-1,1 \text{ g/m}^2$). KSMI pokyčių skirtumas tarp grupių buvo $-8,3$ (95 % PI $(-11,5, -5,0)$, $p < 0,0001$).

Geresnis poveikis KSMI pastebėtas vartojant dozes, viršijančias nustatytas perindoprilio ir indapamido 2,5 mg ir 0,625 mg dozes bei perindoprilio ir indapamido 5 mg ir 1,25 mg dozes. Atsitiktinai parinktų pacientų populiacijoje kraujospūdžio vidurkio skirtumai tarp grupių buvo atitinkamai sistolinio kraujospūdžio $-5,8$ mmHg (95 % PI $(-7,9, -3,7)$, $p < 0,0001$), o diastolinio kraujospūdžio $-2,3$ mmHg (95 % PI $(-3,6, -0,9)$, $p < 0,0004$) perindoprilio ir indapamido derinio grupės naudai.

ADVANCE tyrimas – daugiacentris, tarptautinis, atsitiktinės atrankos 2 x 2 veiksnių tyrimas, skirtas kraujospūdžio mažinamajam poveikiui nustatyti, skiriant fiksuotų dozių perindoprilio ir indapamido derinį arba placebo šalia standartinio gydymo pagal esamas rekomendacijas (dvigubai aklas palyginimas), ir intensyviai gliukozės kontrolei gliklazidu MR (tikslas – HbA1c 6,5 % arba mažesnis) arba standartiniai gliukozės kontrolei (PROBE modelis [prospektyvus atsitiktinės atrankos atviras tyrimas su aklu įvertinimu – *Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation*]) nustatyti, vertinant 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų makrovaskulinius ir mikrovaskulinius reiškinius.

Pagrindinis vertinimo kriterijus buvo sudėtinis: jį sudarė didieji makrovaskuliniai (mirtis nuo širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų, nemirtinas miokardo infarktas, nemirtinas insultas) ir mikrovaskuliniai (nauja ar sunkėjanti nefropatija ir akių liga) reiškiniai.

Iš viso į tyrimą buvo įtraukta 11 140 pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu (vidutiniškai 66 metų, KMI 28 kg/m², diabeto trukmė 8 metai, HbA1c 7,5 %, sistolinis bei diastolinis arterinis kraujospūdis 145/81 mmHg). Iš jų 83 % kraujospūdis buvo padidėjęs, atitinkamai 32 % ir 10 % sirgo stambųjų kraujagyslių ar smulkiųjų kraujagyslių ligomis, 27 % buvo mikroalbuminurija. Tuo pat metu buvo skirtas gydymas kraujospūdžio mažinamaisiais preparatais (75 %), lipidų mažinamaisiais preparatais (35 %, daugiausia statiniais – 28 %), aspirinu ar kitais trombocitų agregacijos mažinamaisiais preparatais (47 %). Po 6 savaičių trukmės atviro gydymo perindoprilio ir indapamido deriniu ir įprastais gliukozės kiekio mažinamaisiais preparatais pacientai atsitiktinai buvo suskirstyti į grupes, kurios gavo placebo ($n = 5571$) arba perindoprilio ir indapamido derinio ($n = 5569$).

Po vidutiniškai 4,3 metų dalyvavimo tyrime nustatyta, kad gydymas perindoprilio ir indapamido deriniu reikšmingai sumažino santykinę riziką 9 %, vertinant pirminę vertinamąją baigtį (95 % PI $[0,828; 0,996]$, $p = 0,041$).

Šią gydymo naudą sudarė reikšmingas bendro mirštamumo santykinės rizikos sumažėjimas 14 % (95 % PI $[0,75; 0,98]$, $p = 0,025$), mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų sumažėjimas 18 % (95 % PI $[0,68; 0,98]$, $p = 0,027$) ir bendro inkstų reiškinų skaičiaus sumažėjimas 21 % (95 % PI $[0,74; 0,86]$, $p < 0,001$) perindoprilio ir indapamido grupėje, palyginti su placebo vartojusių pacientų grupe.

Įvertinus dominančią pacientų su padidėjusiu arteriniu kraujospūdžiu pogrupę buvo nustatytas santykinės rizikos sumažėjimas 9 %, vertinant didžiuosius makrokraujagyslinius ir mikrokraujagyslinius įvykius perindoprilio ir indapamido grupėje, palyginti su placebo vartojusių pacientų grupe (95 % PI $[0,82; 1,00]$, $p = 0,052$).

Taip pat pacientų, gydytų perindoprilio ir indapamidu, grupėje, palyginti su placebo gavusių pacientų grupe, reikšmingai – 16 % – sumažėjo santykinė bendro mirštamumo rizika (95 % PI $[0,73; 0,97]$, $p = 0,019$), 20 % sumažėjo mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų santykinė rizika (95 % PI $[0,66; 0,97]$, $p = 0,023$), 20 % – visų inkstų reiškinų santykinė rizika (95 % PI $[0,73; 0,87]$, $p < 0,001$).

Kraujospūdį mažinamosios intervencijos privalumai buvo nepriklausomi nuo tų, kurie stebėti, taikant intensyvią gliukozės kontrolės strategiją.

Amlodipinas

Siekiant palyginti su gydymu naujesniais vaistais, buvo atliktas atsitiktinės atrankos dvigubai koduotas sergamumo ir mirštamumo tyrimas, pavadintas „Antihipertenzinis ir lipidų kiekį mažinantis gydymas, kuriuo siekiama išvengti širdies priepuolio“ (ALLHAT – *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*). Tiriamiesiems buvo skirtas gydymas amlodipinu po 2,5–10 mg/p. (kalcio kanalų blokatoriumi) arba lizinoprilio po 10–40 mg/p. (AKF inhibitoriumi), kaip pirmo pasirinkimo

vaistais, kartu vartojant tiazidinius diuretikus ir chlortalidoną po 12,5–25 mg/p. (esant lengvai ar vidutinio sunkumo hipertenzijai).

Iš viso buvo atrinkti 33 357 pacientai, sergantys hipertenzija ir sulaukę 55 metų ar vyresni. Jie buvo stebėti vidutiniškai 4,9 metų. Pacientai turėjo mažiausiai po vieną papildomą išeminės širdies ligos (IŠL) rizikos veiksni, įskaitant anksčiau buvusį miokardo infarktą ar insultą, įvykusį prieš > 6 mėnesius iki patenkant į tyrimą, arba dokumentais patvirtintą kitą aterosklerozinės kilmės smegenų kraujotakos ligą (iš viso 51,5 %), 2 tipo cukrinį diabetą (36,1 %), DTL-C < 35 mg/dl (11,6 %), kairiojo skilvelio hipertrofiją, diagnozuotą elektrokardiograma ar echokardiografija (20,9 %), cigarečių rūkymą (21,9 %).

Pirminė vertinamoji baigtis buvo mirtina IŠL ar nemirtinas miokardo infarktas. Vertinant pirminę vertinamąją baigtį, nebuvo reikšmingo skirtumo tarp amlodipino vartojusių pacientų ir vartojusiųjų chlortalidono: SR 0,98 95 % PI (0,90–1,07) $p = 0,65$. Vertinant antrines vertinamąsias baigtis, amlodipinu gydytų pacientų širdies nepakankamumo dažnis (kombinuotų širdies ir kraujagyslių sistemos vertinimo kriterijų derinio komponentas) buvo reikšmingai didesnis nei chlortalidonu gydytų pacientų (10,2 % ir 7,7 %, SR 1,38, 95 % PI [1,25–1,52] $p < 0,001$). Nebuvo reikšmingo skirtumo vertinant amlodipinu gydytų pacientų ir chlortalidonu gydytų pacientų mirštamumą dėl visų priežasčių: SR 0,96 95 % PI [0,89–1,02] $p = 0,20$.

Dviguba renino-angiotenzino-aldosterono sistemos (RAAS) blokados klinikinių tyrimų duomenys

Dviem dideliais atsitiktinės atrankos, kontroliuojamais tyrimais (ONTARGET (angl. „ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial“) ir VA NEPHRON-D (angl. „The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes“)) buvo ištirtas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio vartojimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, kurių anamnezėje buvo širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba 2 tipo cukrinis diabetas ir susijusi akivaizdi organų-taikinių pažeida. VA NEPHRON-D tyrimas buvo atliekamas su pacientais, sergančiais 2 tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė reikšmingo teigiamo poveikio inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių ligų baigtims ir mirštamumui, bet, palyginti su monoterapija, buvo pastebėta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat galioja kitiems AKF inhibitoriams ir angiotenzino II receptorių blokatoriams.

Todėl pacientams, sergantiems diabetine nefropatija, negalima kartu vartoti AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių.

ALTITUDE (angl. „Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints“) tyrimu buvo siekiama ištirti, ar būtų naudingas aliskireno įtraukimas į standartinį pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių liga arba abiem ligomis, gydymą AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi. Tyrimas buvo nutrauktas pirma laiko, nes padidėjo nepageidaujimų baigčių rizika. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių ligų ir insulto atvejų skaičius aliskireno grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje, o nepageidaujami reiškiniai ir sunkūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimai) aliskireno grupėje taip pat pasireiškė dažniau nei placebo grupėje.

Vaikų populiacija

Nėra duomenų apie TRIPLIXAM vartojimą vaikams.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti TRIPLIXAM tyrimų su visais vaikų, sergančių hipertenzija, populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

TRIPLIXAM

Kartu vartojami perindoprilis ir indapamidas bei amlodipinas nepakeičia savo farmakokinetinių savybių, palyginti su šių atskirų komponentų vaistinių preparatų vartojimu.

Perindoprilis

Absorbicija ir biologinis prieinamumas

Išgertas perindoprilis greitai absorbuojamas, ir maksimali koncentracija kraujyje atsiranda per 1 valandą (perindoprilis yra proaistas, o perindoprilatas – veiklusis metabolitas). Perindoprilio pusinės eliminacijos iš plazmos laikas yra 1 valanda. Kadangi maistas sumažina perindoprilio vartimą perindoprilatu, taigi ir biologinį prieinamumą, perindoprilio arginino druska turi būti geriama vieną kartą per parą, ryte prieš valgį.

Pasiskirstymas

Nesujungto perindoprilato pasiskirstymo tūris vidutiniškai yra 0,2 l/kg. Prie plazmos baltymų prisijungia 20 % perindoprilato, daugiausia prie angiotenziną konvertuojančio fermento, bet tai priklauso nuo koncentracijos.

Biotransformacija

Perindoprilis yra proaistas. Dvidešimt septyni procentai išgertos perindoprilio dozės patenka į kraujotaką aktyvaus metabolito perindoprilato pavidalu. Be aktyvaus perindoprilato, iš perindoprilio susidaro dar penki neaktyvūs metabolitai. Didžiausia perindoprilato koncentracija plazmoje pasiekama per 3–4 valandas.

Eliminacija

Perindoprilatas išskiriamas su šlapimu. Galutinis nesujungtos frakcijos pusinės eliminacijos periodas vidutiniškai yra 17 val., todėl pastovi koncentracija susidaro per 4 paras.

Tiesinis ir netiesinis pobūdis

Tarp perindoprilio dozės ir jo ekspozicijos plazmoje yra tiesinė priklausomybė.

Ypatingos populiacijos

- *Senyvi pacientai:* senyvų žmonių, taip pat pacientų, sergančių širdies ar inkstų funkcijos nepakankamumu, organizme perindoprilato eliminacija yra mažesnė.
- *Inkstų funkcijos sutrikimas:* inkstų nepakankamumo atvejais dozę reikia koreguoti atsižvelgiant į inkstų funkcijos sutrikimo laipsnį (kreatinino klirensą).
- *Dializuojami pacientai:* perindoprilato klirensas dializės metu yra 70 ml/min.
- *Pacientai, sergantys kepenų ciroze:* perindoprilio kinetika pakinta kepenų ciroze sergančių pacientų organizme – nepakitusio preparato kepenų klirensas sumažėja per pusę, tačiau perindoprilato susidaro toks pat kiekis, todėl dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Indapamidas

Absorbicija

Indapamidas greitai ir visas absorbuojamas iš virškinimo trakto.

Preparato išgėrus, didžiausia koncentracija žmogaus kraujo plazmoje susidaro maždaug per vieną valandą.

Pasiskirstymas

Prie plazmos baltymų prisijungia 79 % indapamido.

Metabolizmas ir eliminacija

Pusinės eliminacijos laikas yra 14–24 val. (vidutiniškai 18 val.). Vartojant kartotines dozes, vaisto organizme nesikaupia.

Šalinimas vyksta daugiausia su šlapimu (70 % dozės) ir išmatomis (22 %) neaktyvių metabolitų pavidalu.

Ypatingos populiacijos

Pacientų, sergančių inkstų nepakankamumu, organizme farmakokinetika nekinta.

Amlodipinas

Absorbicija ir biologinis prieinamumas

Išgėrus terapines amlodipino dozes, amlodipinas gerai absorbuojamas, didžiausia koncentracija kraujyje susidaro po 6–12 valandų nuo vaisto išgėrimo. Nustatyta, kad absoliutus biologinis vaisto prieinamumas yra tarp 64 ir 80 %.

Amlodipino biologiniam prieinamumui maistas įtakos neturi.

Pasiskirstymas

Pasiskirstymo tūris yra maždaug 21 l/kg. *In vitro* tyrimai parodė, kad maždaug 97,5 % cirkuliuojančio amlodipino yra susijungę su plazmos baltymais.

Metabolizmas

Amlodipinas yra gausiai metabolizuojamas kepenyse į neaktyvius metabolitus; 10 % pradinio junginio ir 60 % metabolitų išskiriama su šlapimu.

Eliminacija

Galutinis pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas yra maždaug 35–50 valandų ir atitinka vartojimą vieną kartą per parą.

Ypatingos populiacijos

– *Senyvi pacientai*: laikas, kurio reikia, kad plazmoje susidarytų didžiausia amlodipino koncentracija, senyvo amžiaus ir jauniems pacientams yra panašus. Senyvo amžiaus pacientams amlodipino klirensas turi tendenciją mažėti, tuo pačiu didėjant AUC ir pusinės eliminacijos laikui. AUC ir pusinės eliminacijos laiko padidėjimas pacientams, kuriems yra stazinis širdies nepakankamumas, atitiko tiriamos pacientų amžiaus grupės duomenis.

– *Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi*: yra tik labai ribotas klinikinių duomenų kiekis apie amlodipino skyrimą pacientams, kuriems sutrikusi kepenų funkcija. Pacientų, kuriems yra kepenų nepakankamumas, amlodipino klirensas yra mažesnis, tuo pačiu maždaug 40–60 % ilgesnis pusinės eliminacijos laikas ir didesnis AUC.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Perindoprilis

Lėtinių geriamojo preparato toksiškumo tyrimų su žiurkėmis ir beždžionėmis metu nustatytas toksinis poveikis inkstams, tačiau pažeidimai buvo laikini.

In vitro ir *in vivo* tyrimų metu mutageninio poveikio nepastebėta.

Toksikologinių reprodukcijos tyrimų su žiurkėmis, pelėmis, triušiais ir beždžionėmis metu embriotoksinio ar teratogeninio poveikio nepastebėta. Vis dėlto angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, kaip vaistinių preparatų klasė, sukelia šalutinį poveikį graužikų ir triušių vėlyvajai vaisiaus

raidai, dėl to būna vaisiaus gaišimų ir įgimtų defektų, pvz., inkstų pažeidimų ir padažnėjusių perinatalinių bei postnatalinių gaišimų. Žiurkių patinams ar patelėms vaisingumas sutrikdytas nebuvo. Ilgalaikių tyrimų su žiurkėmis ir pelėmis metu kancerogeninio poveikio nepastebėta.

Indapamidas

Tyrimų su įvairių rūšių gyvūnais metu girdant didžiausias vaistinio preparato dozes (40-8 000 kartų didesnes už gydomąją dozę), diurezinis indapamido poveikis sustiprėjo. Ūminio toksiškumo tyrimų metu, indapamido leidžiant į veną ar į pilvaplėvės ertmę, pagrindiniai apsinuodijimo simptomai priklausė nuo indapamido farmakologinio poveikio, t. y. buvo pastebėtas retas kvėpavimas ir periferinė vazodilatacija. Tyrimai parodė, kad indapamidas neturi mutageninių ar kancerogeninių savybių. Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai jokio toksinio poveikio embrionui bei teratogeninio poveikio žiurkėms, pelėms ar triušiams neparodė. Žiurkių patinams ar patelėms vaisingumas sutrikdytas nebuvo.

Perindoprilis ir indapamidas

Perindoprilio ir indapamido derinys pasižymi šiek tiek didesniu toksiškumu nei jo komponentai. Žiurkėms nebuvo nustatyta poveikio inkstams, tačiau šis derinys sukėlė toksinį poveikį šunų virškinimo traktui ir panašu, kad žiurkių organizme toksinis poveikis vaisiui buvo stipresnis (palyginti su perindoprilio toksiniu poveikiu). Vis dėlto šis šalutinis poveikis pasireiškė skiriant preparatą dozėmis, kurios atitiko kraštutines saugaus vartojimo ribas, palyginti su vartojamomis terapinėmis dozėmis. Atskirai su perindopriliumi ir indapamidu atlikti ikiklinikiniai tyrimai neparodė galimo genotoksinio, kancerogeninio ar teratogeninio poveikio.

Amlodipinas

Reprodukcinės toksikologijos tyrimai, atlikti su žiurkėmis ir pelėmis, parodė, kad pailgėja nėštumo trukmė, gimdymo trukmė ir sumažėja jauniklių išgyvenamumas, kai amlodipino skiriama dozėmis, maždaug 50 kartų viršijančiomis didžiausias rekomenduojamas dozes žmogui, apskaičiuotas mg/kg. Nebuvo nustatytas poveikis žiurkių vaisingumui, skiriant joms amlodipino (patinams – likus 64 dienoms, patelėms – 14 dienų iki poravimosi) dozėmis iki 10 mg/kg/p. (šios dozės 8 kartus* viršijo didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui – 10 mg, perskaičiuojant mg/m²). Kitame su žiurkėmis atliktame tyrime, kuriame žiurkių patinai 30 dienų buvo gydomi amlodipino besilato doze, panašia į žmogui skiriamą dozę, apskaičiuojant mg/kg, buvo nustatytas folikulus stimuliuojančio hormono ir testosterono koncentracijos plazmoje sumažėjimas, taip pat spermos tirštumo sumažėjimas ir subrendusių spermatozoidų bei Sertoli ląstelių skaičiaus sumažėjimas. Žiurkėms ir pelėms, kurioms buvo skiriama amlodipino su maistu dvejus metus, preparato koncentracijai esant tokiai, kad apskaičiuojant ji atitiko 0,5, 1,25 ir 2,5 mg/kg/p. kasdien, kancerogeninis poveikis įrodytas nebuvo. Didžiausia dozė (pelėms ji buvo panaši į didžiausią rekomenduojamą klinikinę dozę, sudarančią 10 mg, apskaičiuojant mg/m², žiurkėms ji dvigubai* didesnė už šią didžiausią rekomenduojamą dozę) buvo artima didžiausiai toleruojamai dozei pelėms, bet ne žiurkėms. Mutageniškumo tyrimai neparodė su preparatu susijusio poveikio nei genų, nei chromosomų lygmeniu. *Apskaičiuota pagal 50 kg paciento svorį.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis:

Kalcio karbonato krakmolo junginys: 90 % kalcio karbonato, 10 % pregelifikuoto kukurūzų krakmolo
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)

Magnio stearatas (E572)
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Pregelifikuotas krakmolos

Tabletės plėvelė:

Glicerolis (E422)
Hipromeliozė 6mPa.s (E464)
Makrogolis 6000
Magnio stearatas (E572)
Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

Talpyklėje esančių 28 ar 30 plėvele dengtų tablečių tinkamumo laikas po pirmojo atidarymo yra 30 dienų.
Talpyklėje esančių 100 plėvele dengtų tablečių tinkamumo laikas po pirmojo atidarymo yra 100 dienų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

10, 28 arba 30 plėvele dengtų tablečių polipropileno tablečių talpyklėje su mažo tankio polietileno reduktoriais ir mažo tankio polietileno kamščiu, kuriame yra sausiklio.

100 plėvele dengtų tablečių didelio tankio polietileno tablečių talpyklėje su polipropileno kamščiu, kuriame yra sausiklio.

Dėžutė, kurioje yra 10, 28, 30, 60 (2 tablečių talpyklės po 30 tablečių), 84 (3 tablečių talpyklės po 28 tabletes), 90 (3 tablečių talpyklės po 30 tablečių), 100, 500 tablečių (5 tablečių talpyklės po 100 tablečių).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/5 mg

N10 – LT/1/14/3522/027

N28 – LT/1/14/3522/031

N30 – LT/1/14/3522/006

N100 – LT/1/14/3522/007

N3x28 – LT/1/14/3522/032 (sudėtinė pakuotė)

N2x30 – LT/1/14/3522/008 (sudėtinė pakuotė)

N3x30 – LT/1/14/3522/009 (sudėtinė pakuotė)

N5x100 – LT/1/14/3522/010 (sudėtinė pakuotė)

TRIPLIXAM 5 mg/1,25 mg/10 mg

N10 – LT/1/14/3522/028

N28 – LT/1/14/3522/033

N30 – LT/1/14/3522/011

N100 – LT/1/14/3522/012

N3x28 – LT/1/14/3522/034 (sudėtinė pakuotė)

N2x30 – LT/1/14/3522/013 (sudėtinė pakuotė)

N3x30 – LT/1/14/3522/014 (sudėtinė pakuotė)

N5x100 – LT/1/14/3522/015 (sudėtinė pakuotė)

TRIPLIXAM 10 mg/2,5 mg/5 mg

N10 – LT/1/14/3522/029

N28 – LT/1/14/3522/035

N30 – LT/1/14/3522/016

N100 – LT/1/14/3522/017

N3x28 – LT/1/14/3522/036 (sudėtinė pakuotė)

N2x30 – LT/1/14/3522/018 (sudėtinė pakuotė)

N3x30 – LT/1/14/3522/019 (sudėtinė pakuotė)

N5x100 – LT/1/14/3522/020 (sudėtinė pakuotė)

TRIPLIXAM 10 mg/2,5 mg/10 mg

N10 – LT/1/14/3522/030

N28 – LT/1/14/3522/037

N30 – LT/1/14/3522/021

N100 – LT/1/14/3522/022

N3x28 – LT/1/14/3522/038 (sudėtinė pakuotė)

N2x30 – LT/1/14/3522/023 (sudėtinė pakuotė)

N3x30 – LT/1/14/3522/024 (sudėtinė pakuotė)

N5x100 – LT/1/14/3522/025 (sudėtinė pakuotė)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2014 m. kovo 5 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2018 m. rugpjūčio 10 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>