

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Трипликсам 2,5мг/0,625мг/5мг покрытые пленочной оболочкой таблетки

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

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

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

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

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Одна покрытая пленочной оболочкой таблетка содержит 1,6975 мг периндоприла, что эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина, 0,625 мг индапамида и 6,935 мг амлодипина безилата, что эквивалентно 5 мг амлодипина.

[Одна покрытая пленочной оболочкой таблетка содержит 3,395 мг периндоприла, что эквивалентно 5 мг периндоприла аргинина, 1,25 мг индапамида и 6,935 мг амлодипина безилата, что эквивалентно 5 мг амлодипина].

[Одна покрытая пленочной оболочкой таблетка содержит 3,395 мг периндоприла, что эквивалентно 5 мг периндоприла аргинина, 1,25 мг индапамида и 13,870 мг амлодипина безилата, что эквивалентно 10 мг амлодипина].





[Одна покрытая пленочной оболочкой таблетка содержит 6,790 мг периндоприла, что эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина, 2,5 мг индапамида и 6,935 мг амлодипина безилата, что эквивалентно 5 мг амлодипина].







[Одна покрытая пленочной оболочкой таблетка содержит 6,790 мг периндоприла, что эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина, 2,5 мг индапамида и 13,870 мг амлодипина безилата, что эквивалентно 10 мг амлодипина].

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Покрытая пленочной оболочкой таблетка.

Таблетки Трипликсама 2,5/0,625/5 мг: белая, овальной формы таблетка, покрытая пленочной оболочкой, с выгравированным на одной стороне знаком , а на другой стороне – знаком .  
Таблетки Трипликсама 5/1,25/5 мг: белая, овальной формы таблетка, покрытая пленочной оболочкой, с выгравированным на одной стороне знаком , а на другой стороне – знаком .

Таблетки Трипликсама 5/1,25/10 мг: белая, овальной формы таблетка, покрытая пленочной оболочкой, с выгравированным на одной стороне знаком , а на другой стороне – знаком .  
Таблетки Трипликсама 10/2,5/5 мг: белая, овальной формы таблетка, покрытая пленочной оболочкой, с выгравированным на одной стороне знаком , а на другой стороне – знаком .  
Таблетки Трипликсама 10/2,5/10 мг: белая, овальной формы таблетка, покрытая пленочной оболочкой, с выгравированным на одной стороне знаком , а на другой стороне – знаком .

## 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### 4.1 Показания к применению

Трипликсам назначается в виде заместительной терапии для лечения эссенциальной гипертензии пациентам, которые уже принимают одновременно периндоприл, индапамид и амлодипин в тех же дозировках.

### 4.2 Дозировка и способ применения

#### Дозировка

Одна покрытая пленочной оболочкой таблетка Трипликсама в сутки при однократном применении, предпочтительно утром до еды.

Комбинация с фиксированной дозой не подходит для начальной терапии.

Если необходимо изменить дозировку, следует провести титрование индивидуальных компонентов.

#### Особая популяция

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

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

У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) противопоказано принимать Трипликсам в дозировках 10мг/2,5мг/5мг и 10мг/2,5мг/10мг. Таким пациентам рекомендован индивидуальный подбор доз отдельно каждого из компонентов. Обычное медицинское наблюдение должно включать частый контроль уровней креатинина и калия.

Сочетанное применение периндоприла с алискиреном противопоказано пациентам с нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) (см. раздел 4.3).

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

Трипликсам противопоказан при тяжелом нарушении функции печени.

Пациентам с нарушением функции печени от легкой до средней степени тяжести Трипликсам следует назначать с осторожностью, так как рекомендации по дозировкам амлодипина для таких пациентов не разработаны.

*Пожилые люди (см. раздел 4.4)*

Выведение периндоприлата замедлено у данной категории пациентов. Лечение следует проводить с учетом функции почек данной группы пациентов (см. Раздел 4.3).

*Педиатрическая популяция*

Безопасность и эффективность Трипликсама у детей и подростков не установлена. Данных нет.

#### Метод использования

Пероральное применение.

### **4.3 Противопоказания**

- Пациенты на диализе
- Пациенты с нелеченной декомпенсированной сердечной недостаточностью
- Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин)
- Нарушение функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина ниже 60 мл/мин) при дозах Трипликсама, содержащих 10мг/2,5мг комбинации периндоприла/индапамида (т.е. Трипликсам 10мг/2,5мг/5мг и 10мг/2,5мг/10мг)
  
- Гиперчувствительность к активным веществам, другим сульфонидами, производным дигидропиридина, другим ингибиторам АПФ или вспомогательным веществам, перечисленным в разделе 6.1
- В анамнезе ангионевротический отек (отек Квинке), связанный с приемом ингибитора АПФ в прошлом
- Наследственный/идиопатический ангионевротический отек
- Второй и третий семестры беременности (см. разделы 4.4 и 4.6)
  
- Кормление грудью (см. раздел 4.6)
  
- Печеночная энцефалопатия
  
- Тяжелое нарушение функции печени
  
- Гипокалиемия
  
- Тяжелая гипотензия
  
- Шок, включая и кардиогенный шок
  
- Обструкция выходного отдела левого желудочка (напр., аортальный стеноз высокой степени)

- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда
- Одновременное использование вместе с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ < 60мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) (см. разделы 4.4 и 4.5)

#### **4.4 Особые предупреждения и меры предосторожности во время использования**

Все предупреждения относительно каждого компонента, как указано ниже, касаются и Трипликсама с фиксированной дозой комбинации.

##### Особые предупреждения

##### Литий

Совместное применения лития и комбинации периндоприла/индапамида обычно не рекомендуется (см. раздел 4.5).

##### Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Гипотензия, обморок, инсульт, гиперкалиемия и изменения почечной функции (включая острое нарушение почечной функции) отмечались у восприимчивых людей, особенно при сочетанном применении препаратов, действующих на данную систему. Таким образом, двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы одновременно с приемом ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) с блокатором рецепторов ангиотензина II (БРА) или алискиреном не рекомендуется.

Сочетанное использование вместе с алискиреном противопоказано у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ < 60мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) (см. разделы 4.4 и 4.5).

##### Калийсберегающие препараты, добавки калия или калийсодержащие заменители солей

Обычно не рекомендуется сочетанное применение периндоприла и калийсберегающих препаратов, добавок калия или калийсодержащих заменителей (см. раздел 4.5).

##### Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

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

принимают периндоприл, рекомендуется периодически проводить анализ лейкоцитарной формулы, а пациентам следует сообщать о любых признаках инфекции (напр., боль в горле, лихорадка) (см. раздел 4.8).

#### Гиперчувствительность/ангионевротический отек

Отмечены редкие случаи ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, глотки и/или гортани у пациентов, проходивших лечение ингибиторами АПФ, включая периндоприл. Эти состояния могут развиваться в любой момент терапии. В каких случаях следует немедленно прекратить прием препарата и установить соответствующий контроль состояния пациента до подтверждения полного исчезновения симптомов. В случаях, когда отек затрагивает только лицо и губы, его проявления обычно проходят без специального лечения, однако, для облегчения симптомов возможно применение антигистаминных препаратов.

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

Установлена более высокая частота встречаемости ангионевротического отека у темнокожих пациентов, получающих ингибиторы АПФ.

Пациенты с ангионевротическом отеком в анамнезе, вне зависимости от терапии ингибиторами АПФ, могут иметь повышенный риск развития отека Квинке при приеме ингибиторов АПФ (см. раздел 4.3).

Известны редкие случаи развития кишечного сосудистого отека на фоне терапии ингибиторами АПФ. У пациентов была отмечена боль в животе (иногда с тошнотой или рвотой); в некоторых случаях этому не предшествовал ангионевротический отек лица, уровни С-1 эстеразы были в норме. Ангионевротический отек диагностировался посредством процедур, включающих компьютерную томографию органов брюшной полости, либо ультразвуковое обследование, либо во время оперативного вмешательства; симптомы исчезали после прекращения приема ингибитора АПФ. Указанные явления следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики пациентов, получающих ингибиторы АПФ и поступающих с болью в животе.

#### Анафилактоидные реакции во время десенсибилизации

Отдельно были выделены отчеты о пациентах, у которых отмечались долгосрочные, угрожающие жизни анафилактоидные реакции при приеме ингибиторов АПФ во время десенсибилизирующего лечения ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ следует назначать с осторожностью пациентам, склонным к аллергическим реакциям и проходящим курс десенсибилизации. Тем не менее, эти реакции можно предотвратить, временно отменив ингибиторы АПФ, по крайней мере, за 24 часа до лечения у пациентов, которым необходимо провести десенсибилизацию и использовать ингибиторы АПФ.

#### Анафилактоидные реакции во время ЛПНП-афереза

Угрожающие жизни анафилактоидные реакции редко отмечались у пациентов, принимавших ингибиторы АПФ во время афереза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) сульфатом

декстрана. Этих реакций можно было избежать, временно приостанавливая лечение ингибиторами АПФ до проведения афереза.

### Пациенты на гемодиализе

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

### Беременность

Прием ингибиторов АПФ не следует начинать во время беременности. Если продолжение терапии ингибиторами АПФ необходимо, пациенткам, планирующим беременность, следует перейти на альтернативные антигипертензивные средства с установленным профилем безопасности для использования во время беременности. При подтверждении беременности лечение ингибиторами АПФ должно быть сразу же остановлено и, при необходимости, начато альтернативное лечение (см. разделы 4.3 и 4.6).

### Печеночная энцефалопатия

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

### Светочувствительность

При использовании тиазидных и тиазидоподобных диуретиков отмечались случаи светочувствительности (см. раздел 4.8). Рекомендуется прекратить лечение, если во время лечения будет отмечаться реакция светочувствительности. При необходимости возобновить лечение диуретиком рекомендуется защищать места, подвергающиеся воздействию лучей солнца или УФ спектра А искусственного происхождения.

## **Меры предосторожности при использовании**

### Функция почек

- При тяжелом нарушении функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) лечение противопоказано.
- Пациентам с нарушением функции почек средней степени тяжести (клиренс креатинина < 60 мл/мин) противопоказано лечение Трипликсамом в дозировке 10мг/2,5мг комбинации периндоприла/индапамида (т.е. Трипликсам 10мг/2,5мг/5мг и 10мг/2,5мг/10мг).
- Некоторым пациентам с гипертензией, у которых отсутствует заболевание почек в анамнезе, но анализ крови указывает на функциональную почечную недостаточность, следует прекратить лечение и в случае его возобновления использовать меньшую дозировку или один компонент препарата.

Эти пациенты должны часто контролировать уровни калия и креатинина после двух недель лечения и затем раз в два месяца в течение периода терапевтической стабильности. Почечная недостаточность в основном отмечалась у пациентов с тяжелой сердечной

недостаточностью или фоновой почечной недостаточностью, включая стеноз почечной артерии.

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

- Риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (в случае сердечной недостаточности, истощения резервов воды и электролитов, и т.д. ...): при использовании периндоприла отмечалась значительная стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, особенно при значительном истощении резервов воды и электролитов (строгая диета с ограничением натрия или продолжительный прием диуретиков) у пациентов с изначально низким уровнем артериального давления, в случаях стеноза почечной артерии, застойной сердечной недостаточности или цирроза с отеком и асцитом.

Блокада этой системы ингибитором ангиотензин-превращающего фермента может привести, особенно при первом назначении и в течение первых двух недель лечения, к неожиданному снижению артериального давления и/или увеличению уровня креатинина в плазме, что указывает на функциональную почечную недостаточность. Начало может быть острым, хоть и редко, и время до появления признаков варьируется.

В таких случаях лечение следует начать с низких доз с постепенным увеличением. Для пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярным расстройством излишняя гипотензия может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

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

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

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

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

#### Гипотензия и истощение резервов воды и натрия

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

При значительной гипотензии может потребоваться проведение внутривенной инфузии изотонического физиологического раствора.

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



- Любые диуретики могут привести к снижению уровня натрия, что может иметь серьезные последствия. Снижение уровня натрия вначале может протекать асимптоматично и, таким образом, крайне важно регулярно проводить анализы. Анализы следует проводить чаще пожилым людям и пациентам с циррозом (см. разделы 4.8 и 4.9).

### Уровни калия

- Комбинация индапамида с периндоприлом и амлодипином не предотвращает развития гипокалиемии, особенно у пациентов с диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае с использованием любого антигипертензивного препарата в сочетании с диуретиком, следует регулярно проверять уровень калия в плазме.
- У некоторых пациентов, принимавших ингибиторы АПФ, включая периндоприл, отмечалось повышение уровня калия в сыворотке. Факторами риска для развития гиперкалиемии являются следующие состояния: почечная недостаточность, ухудшение функции почек, возраст (> 70 лет), сахарный диабет, сопутствующие явления, в частности, обезвоживание, острая сердечная декомпенсация, метаболический ацидоз и сочетанное применение калийсберегающих диуретиков (напр., спиронолактон, эплеренон, триамтерен или амилорид), калиевых добавок или содержащих калий заменителей соли; или прием этими пациентами других препаратов, увеличивающих уровень калия в сыворотке (напр., гепарин). Использование калиевых добавок, калийсберегающих диуретиков или содержащих калий заменителей соли, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек, может привести к значительному увеличению уровня калия в сыворотке. Гиперкалиемия может вызвать серьезные, а иногда и фатальные аритмии. Если сочетанное применение вышеупомянутых препаратов необходимо, их следует принимать с осторожностью и часто проводить контроль уровня калия в сыворотке (см. раздел 4.5).
- Истощение резервов калия с гипокалиемией является основным риском при использовании тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Риск снижения уровня калия (< 3,4 ммоль/л) следует предотвратить в некоторых популяциях с высоким риском, таких как пожилые и/или истощенные люди (несмотря на то, принимают ли они большое количество препаратов), пациенты с циррозом и отеком и асцитом, пациенты с коронарной болезнью сердца и сердечной недостаточностью.  
В таких случаях гипокалиемия повышает токсичность сердечных гликозидов и риск аритмий.

К группе повышенного риска относятся также пациенты с увеличенным интервалом QT на ЭКГ, независимо от этиологии заболевания. Гипокалиемия, также как и брадикардия, является предрасполагающим фактором развития серьезных нарушений сердечного ритма, особенно желудочковой тахикардии типа «пируэт», которые могут привести к летальному исходу.

Во всех случаях необходимо чаще проводить анализ уровня калия. Первый анализ уровня калия в плазме следует провести в течение первой недели после начала лечения.

При выявлении низкого уровня калия требуется проведение коррекции.

### Уровни кальция

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут снизить выведение с мочой кальция и привести к незначительному и временному увеличению уровня кальция в плазме. Значительно увеличенный уровень кальция может быть связан с недиагностированным гиперпаратирозом. В таких случаях лечение следует прекратить до исследования функции паращитовидной железы (см. раздел 4.8).

### Реноваскулярная гипертензия

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

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

### Кашель

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

### Атеросклероз

У всех пациентов присутствует риск гипотензии, но особое внимание следует уделять пациентам с ишемической болезнью сердца или недостаточностью мозгового кровообращения, и лечение следует начинать с низкой дозы.

### Гипертензивный криз

Безопасность и эффективность амлодипина при гипертензивном кризе не установлены.

### Сердечная недостаточность / тяжелая сердечная недостаточность

Пациентов с сердечной недостаточностью следует лечить с осторожностью.

В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (класс NYHA III и IV) частота отека легких была выше в группе, получавшей амлодипин, чем в группе плацебо (см. раздел 5.1). Блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует использовать с осторожностью у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, так как они могут повысить риск сердечно-сосудистых осложнений и смертность.

У пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (степень IV) лечение следует начинать под медицинским наблюдением с низкой начальной дозы. Лечение бета-блокаторами пациентов с гипертензией и коронарной недостаточностью не следует прерывать: ингибиторы АПФ добавляются к бета-блокаторам.

### Стеноз аортального или митрального клапана / гипертрофическая кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ следует использовать с осторожностью у пациентов с нарушением проходимости выходного отдела левого желудочка.

### Пациенты с диабетом

У пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом (самопроизвольная тенденция к увеличению уровня калия) лечение следует начинать под медицинским наблюдением с низкой начальной дозы.

Следует контролировать уровень гликемии у пациентов с диабетом, ранее принимавших антидиабетические препараты или инсулин перорально, а именно во время первого месяца лечения ингибитором АПФ.

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

### Этнические различия

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

### Хирургия/анестезия

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

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

### Нарушение функции печени

Редко прием ингибиторов АПФ связан с синдромом, который начинается холестатической желтухой и прогрессирует до скоротечного некроза печени и (иногда) смерти. Механизм этого синдрома не известен. Пациенты, принимающие ингибиторы АПФ, у которых отмечается желтуха или значительное увеличение печеночных ферментов, должны прекратить прием ингибиторов АПФ и остаться под наблюдением (см. раздел 4.8).

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

Влияние комбинации Трипликсама не изучалось при нарушении функции печени. Принимая во внимание воздействие каждого отдельного компонента данной комбинации, Трипликсам противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции печени и должен применяться с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени от легкой до средней степени тяжести.

## Мочевая кислота

У пациентов с высоким содержанием мочевой кислоты может увеличиваться тенденция приступов подагры.

## Пожилые люди

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

У пожилых повышать дозу амлодипина следует с осторожностью (см. разделы 4.2 и 5.2).

## **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия**

### *Препараты, вызывающие гиперкалиемию:*

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

### *Сочетанное применение противопоказано (см. раздел 4.3):*

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

### *Сочетанное применение не рекомендуется:*

<b>Компонент</b>	<b>Известное взаимодействие со следующим продуктом</b>	<b>Взаимодействие с другим лекарственным препаратом</b>
Периндоприл/индапамид	Литий	При сочетанном приеме лития с ингибиторами АПФ отмечалось обратимое увеличение концентраций лития в сыворотке и токсичность. Прием периндоприла в комбинации с индапамидом одновременно с литием не рекомендуется, но если это необходимо, то следует тщательно контролировать уровень лития в сыворотке (см. раздел 4.4).
Периндоприл	Алискирен	У пациентов без диабета или нарушения функции почек повышается риск гиперкалиемии, ухудшается почечная функция и увеличивается сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность (см. раздел

4.4).

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

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

<b>Компонент</b>	<b>Известное взаимодействие со следующим продуктом</b>	<b>Взаимодействие с другим лекарственным препаратом</b>
------------------	--	---

<i>Компонент</i>	<i>Известное взаимодействие со следующим продуктом</i>	<i>Взаимодействие с другим лекарственным препаратом</i>
Периндоприл/и ндапамид	Баклофен	Повышается антигипертензивный эффект. Следует контролировать артериальное давление и менять дозу антигипертензивного средства соответственно.
	Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (включая ацетилсалициловую кислоту в высоких дозах)	Когда ингибиторы АПФ назначаются одновременно с нестероидными противовоспалительными препаратами (т.е. ацетилсалициловая кислота в противовоспалительных дозах, ингибиторы ЦОГ-2 и неселективные НПВС), может произойти снижение антигипертензивного эффекта. Сочетанное применение ингибиторов АПФ и НПВС может привести к увеличению риска ухудшения почечной функции, включая возможную острую почечную недостаточность, и увеличение уровня калия в сыворотке, особенно у пациентов с уже нарушенной функцией почек. Комбинацию следует применять с осторожностью, особенно у пожилых людей. Пациенты должны получать достаточное количество воды, а почечная функция должна контролироваться с начала сочетанной терапии, а также после время от времени.
Периндоприл	Антидиабетические препараты (инсулин, пероральные гипогликемические препараты)	Эпидемиологические исследования показали, что сочетанное применение ингибиторов АПФ и антидиабетических препаратов (инсулины, пероральные гипогликемические препараты) может привести к усилению снижающего уровень глюкозы в крови действию и риску гипогликемии. Этот феномен имеет место в течение первых недель комбинированного лечения и у пациентов с нарушением функции почек.
	Некалийсберегающие диуретики	<p>После начала терапии ингибитором АПФ у пациентов, принимающих диуретики, особенно тех, у которых отмечается истощение резервов жидкости и/или соли, может упасть артериальное давление. Возможно, гипотензивное воздействие можно снизить отменив диуретик, увеличив объем жидкости или прием солей до начала терапии с низкими и постепенно увеличивающимися дозами периндоприла.</p> <p>При артериальной гипертензии, когда предыдущее лечение диуретиками могло вызвать истощение резервов солей/жидкости, следует прекратить прием диуретика до начала лечения ингибитором АПФ, после чего впоследствии можно будет добавить некалийсберегающий диуретик или начать прием ингибитора АПФ с низкой дозы, постепенно увеличивая.</p> <p>При лечении застойной сердечной недостаточности диуретиками прием ингибитора АПФ следует начать с очень низкой дозы, возможно, после снижения дозы некалийсберегающего диуретика.</p> <p>Во всех случаях почечную функцию (уровень креатинина) следует контролировать в течение первых недель терапии с использованием ингибиторов АПФ.</p>
	Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)	<p>Прием эплеренона или спиронолактона в дозировке 12,5-50 мг в сутки одновременно с низкими дозами ингибиторов АПФ во время лечения сердечной недостаточности II-IV степени (NYHA) с фракцией выброса &lt;40% и с использованием ранее ингибиторов АПФ и петлевых диуретиков приводит к риску развития потенциально летальной гиперкалиемии, особенно при несоблюдении рекомендаций приема данной комбинации.</p> <p>До начала приема этого комбинированного препарата исключите наличие гиперкалиемии и нарушения функции почек.</p> <p>В первый месяц лечения рекомендуется проводить тщательный контроль</p>

<i>Компонент</i>	<i>Известное взаимодействие со следующим продуктом</i>	<i>Взаимодействие с другим лекарственным препаратом</i>
		калиемии и креатинемии, сначала раз в неделю, а затем раз в месяц.
Индапамид	Препараты, приводящие к развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт»	<p>Вследствие риска развития гипокалиемии, индапамид следует принимать с осторожностью при сочетанном применении с препаратами, приводящими к развитию полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», как, например:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- антиаритмические препараты класса IA (квинидин, гидроквинидин, дизопирамид);</li> <li>- антиаритмические препараты класса III (амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилиюм, соталол);</li> <li>- некоторые нейролептики (хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлюоперазин), бензамиды (амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), другие нейролептики (пимозид);</li> <li>- другие препараты, как бепридил, цизаприд, дифеманил, в/в эритромицин, галофантрин, мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, в/в винкамицин, метадон, астемизол, терфенадин.</li> </ul> <p>Профилактика низкого уровня калия и коррекция при необходимости: контроль QT интервала</p>
	Амфотерицин В (в/в), глюкокортикоиды и минералокортикоиды (системно), тетракозактид, стимулирующие слабительные	Увеличение риска снижения уровня калия (аддитивный эффект). Контроль уровня калия и коррекция при необходимости; особое внимание должно быть уделено лечению с использованием сердечных гликозидов. Следует использовать нестимулирующие слабительные.
	Сердечные гликозиды	При низком уровне калия токсический эффект сердечных гликозидов возрастает. Следует контролировать уровень калия и ЭКГ и пересмотреть лечение при необходимости.
Амлодипин	Индукторы CYP3A4	Данные относительно воздействия индукторов CYP3A4 на амлодипин отсутствуют. Сочетанное применение индукторов CYP3A4 (напр., рифампацин, зверобой пронзеннолистный) может привести к снижению концентрации амлодипина в плазме. Амлодипин следует использовать с осторожностью совместно с индукторами CYP3A4.
	Ингибиторы CYP3A4	Сочетанное применение амлодипина с сильными или умеренными ингибиторами CYP3A4 (ингибиторы протеазы, азольные противогрибковые препараты, макролиды как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дильтиазем) может привести к значительному увеличению экспозиции амлодипина. Клиническое проявление этих ФК вариаций может быть выражена сильнее у пожилых людей. Таким образом, может потребоваться клинический контроль и коррекция доз.

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

<i>Компонент</i>	<i>Известное взаимодействие со следующим продуктом</i>	<i>Взаимодействие с другим лекарственным препаратом</i>
периндоприла аргинин / индапамид / амлодипин	Имипраминоподобные антридепрессанты (трициклические), нейрорептики	Увеличение антигипертензивного действия и риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).
	Другие антигипертензивные препараты	Применение других антигипертензивных препаратов может привести к дополнительному гипотензивному эффекту.
	Кортикостероиды, тетракозактид	Снижение антигипертензивного действия (вызванная кортикостероидами задержка воды и солей).
Периндоприл	Антигипертензивные препараты и сосудорасширяющие средства	Сочетанное применение с нитроглицерином и другими нитратами или другими сосудорасширяющими средствами может привести к еще большему снижению артериального давления.
	Аллопуринол, цитостатики и иммунодепрессанты, системные кортикостероиды или прокаинамид	Сочетанное применение с ингибиторами АПФ может привести к повышению риска лейкопении.
	Анестетики	Ингибиторы АПФ могут увеличивать гипотензивный эффект некоторых анестетиков.
	Диуретики (тиазид или петлевые диуретики)	Предыдущее лечение высокими дозами диуретиков может привести к истощению резервов жидкости и риску гипотензии при начале приема периндоприла.
	Глиптины (линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, видаглиптин)	Увеличение риска ангиоэдемы вследствие вызванного глиптином снижения активности дипептидил пептидазы IV (DPP-IV) у пациентов при сочетанном лечении ингибиторами АПФ.
	Симпатомиметики	Симпатомиметики могут снизить антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.
	Золото	Нитритоидные реакции (симптомы включают покраснение лица, тошноту, рвоту и гипотензию) отмечались редко у пациентов, получающих терапию инъекциями золота (аурогиомалат натрия), и при сочетанной терапии ингибиторами АПФ, включая периндоприл.
Индапамид	Метформин	Лактоацидоз вследствие приема метформина, вызванный возможной функциональной почечной недостаточностью, связанной с диуретиками и, в частности, с петлевыми диуретиками. Не используйте метформин при уровнях креатинина выше 15 мг/л (135 микромоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 микромоль/л) у женщин.



<i>Компонент</i>	<i>Известное взаимодействие со следующим продуктом</i>	<i>Взаимодействие с другим лекарственным препаратом</i>
	Йодированное контрастное вещество	В случаях обезвоживания при приеме диуретиков имеется повышенный риск острой почечной недостаточности, особенно при использовании высоких доз йодированного контрастного вещества. До приема йодированного компонента следует провести регидратацию.
	Кальций (соли)	Риск повышения уровня кальция в результате снижения выведения кальция с мочой.
	Циклоспорин	Риск повышения уровня креатинина без изменения циркулирующего уровня циклоспорина даже при отсутствии истощения резервов соли и воды.
Амлодипин	Аторвастатин, дигоксин, варфарин или циклоспорин	По результатам исследований клинических взаимодействий амлодипин не влияет на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, варфарина или циклоспорина.
	Симвастатин	Сочетанное применение многократных доз 10 мг амлодипина с 80 мг симвастатином привело к 77% повышению экспозиции симвастатина по сравнению с монотерапией симвастатином. Следует ограничить дозу симвастатина до 20 мг в сутки у пациентов, принимающих амлодипин.

#### 4.6 Фертильность, беременность и кормление грудью

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

Трипликсам противопоказан во время кормления грудью. Таким образом, следует принять решение относительно прекращения кормления грудью или приема Трипликсама в зависимости от значения этой терапии для матери.

##### Беременность

*Периндоприл:*

**Использование ингибиторов АПФ не рекомендуется во время первого триместра беременности (см. раздел 4.4). Применение ингибиторов АПФ противопоказано во втором и третьем триместрах беременности (см. разделы 4.3 и 4.4).**

Эпидемиологические данные относительно риска тератогенности после экспозиции ингибиторов АПФ во время первого триместра беременности не являются однозначными; хотя нельзя исключить небольшое увеличение риска. Если продолжение терапии ингибиторами

АПФ необязательно, пациенткам, планирующим беременность, следует перейти на альтернативные гипотензивные средства с установленным профилем безопасности для использования во время беременности. При подтверждении беременности лечение ингибиторами АПФ должно быть сразу же остановлено и при необходимости начато альтернативное лечение.

Известно, что прием ингибиторов АПФ во время второго и третьего триместров вызывает фетотоксичность (снижение почечной функции, маловодие, замедление окостенения костей черепа) и неонатальную токсичность (почечная недостаточность, гипотензия, гиперкалиемия) (см. раздел 5.3).

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

Младенцы, матери которых принимали ингибиторы АПФ, должны тщательно наблюдаться по поводу гипотензии (см. разделы 4.3 и 4.4).

#### *Индапамид:*

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

#### *Амлодипин:*

Безопасность амлодипина при беременности у человека не установлена.

*В исследованиях на животных отмечалась репродуктивная токсичность при высоких дозах (см. раздел 5.3).*

#### Кормление грудью

Трипликсам противопоказан во время кормления грудью.

#### *Периндоприл:*

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

#### *Индапамид:*

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

*Амлодипин*

Неизвестно, выделяется ли амлодипин в молоко человека.

### Фертильность

*Аналогично для периндоприла и индапамида:*

Исследования репродуктивной токсичности показали отсутствие воздействия на фертильность у самок и самцов крыс (см. раздел 5.3). Не предполагается воздействие на фертильность человека.

*Амлодипин*

Сообщалось об обратимых биохимических изменениях в головке сперматозоидов у некоторых пациентов, принимающих блокаторы кальциевых каналов. Клинические данные недостаточны для определения потенциального воздействия амлодипина на фертильность. В одном исследовании на крысах отмечалось нежелательное воздействие на фертильность самцов (см. раздел 5.3).

## **4.7 Воздействие на способность управлять автомобилем и использовать машины**

Влияние Трипликсама на способность управлять автомобилем и использовать машины не изучалось.

Периндоприл и индапамид не воздействуют на способность управлять автомобилем и использовать машины, но у некоторых пациентов могут отмечаться индивидуальные реакции на низкое артериальное давление.

Амлодипин может оказывать незначительное или умеренное воздействие на способность управлять автомобилем и использовать машины. Если пациенты страдают от головокружения, головной боли, утомляемости, усталости или тошноты, их способность реагировать может быть сниженной.

В результате способность управлять автомобилем и использовать машины может быть нарушена. Рекомендуется быть осторожными, особенно в начале лечения.

## **4.8 Нежелательные эффекты**

Краткий обзор нежелательных реакций в виде таблицы.

При приеме периндоприла, индапамида и амлодипина по отдельности наиболее часто отмечались следующие нежелательные реакции: головокружение, головная боль, парестезии, вертиго, сонливость, нарушения зрения, звон в ушах, ощущения сердцебиения, внезапное

покраснение, гипотензия (и эффекты, связанные с гипотензией), кашель, одышка, желудочно-кишечные расстройства (боль в животе, запор, диарея, дисгевзия, тошнота, диспепсия, рвота), зуд, сыпь, макулопапулярная сыпь, мышечные спазмы, отек лодыжек, астения, эдема и утомляемость.

Следующие нежелательные эффекты отмечались при приеме периндоприла, индапамида или амлодипина во время лечения и представлены по частоте:

очень часто (□1/10); часто (□от 1/100 до <1/10); нечасто (□от 1/1000 до <1/100); редко (□от 1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000), неизвестно (нельзя определить на основе имеющихся данных).

MedDRA системно- органный класс	Нежелательные эффекты	Частота		
		Периндоприл	Индапамид	Амлодипин
<b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</b>	Эозинофилия	Нечасто *	-	-
	Агранулоцитоз (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко	-
	Апластическая анемия	-	Очень редко	
	Панцитопения	Очень редко	-	-
	Снижение уровня гемоглобина и гематокрита (см. раздел 4.4)	Очень редко	-	-
	Лейкопения (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко	Очень редко
	Нейтропения (см. раздел 4.4)	Очень редко	-	-
	Гемолитическая анемия	Очень редко	Очень редко	-
	Тромбоцитопения (см. раздел 4.4)	Очень редко	Очень редко	Очень редко
<b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>	Аллергические реакции	-	-	Очень редко
<b>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</b>	Гипогликемия (см. разделы 4.4 и 4.5)	Нечасто *	-	-
	Гиперкалиемия, обратимая при отмене препарата (см. раздел 4.4)	Нечасто *	-	-
	Гипонатриемия (см. раздел 4.4)	Нечасто *	Не известно	

	Гипергликемия	-	-	Очень редко
	Гиперкальциемия	-	Очень редко	-
	Истощение резервов калия с гипокалиемией, особенно серьезно для некоторых популяций с высоким риском (см. раздел 4.4)	-	Не известно	-
<b>Нарушения психики</b>	Бессонница	-	-	Нечасто
	Перемены настроения (включая тревожность)	-	-	Нечасто
	Нарушения настроения	Нечасто	-	-
	Депрессия	-	-	Нечасто
	Нарушения сна	Нечасто	-	-
	Спуганность сознания	Очень редко	-	Редко
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>	Головокружение	Часто	-	Часто
	Головная боль	Часто	Редко	Часто
	Парестезии	Часто	Редко	Нечасто
	Вертиго	Часто	Редко	-
	Сонливость	Нечасто *	-	Часто
	Гипестезия	-	-	Нечасто
	Дисгевзия	Часто	-	Нечасто
	Тремор	-	-	Нечасто
	Обморок	Нечасто *	Не известно	Нечасто
	Гипертонус	-	-	Очень редко
Периферическая нейропатия	-	-	Очень редко	
<b>Нарушения со стороны органа зрения</b>	Нарушения зрения	Часто	-	Нечасто
	Диплопия	-	-	Нечасто
<b>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения</b>	Звон в ушах	Часто	-	Нечасто
<b>Нарушения со стороны сердца</b>	Ощущения сердцебиения	Нечасто *	-	Часто
	Тахикардия	Нечасто *	-	-

	Стенокардия (см. раздел 4.4)	Очень редко	-	-
	Аритмии (включая брадикардию, вентрикулярную тахикардию и мерцательную аритмию)	Очень редко	Очень редко	Очень редко
	Инфаркт миокарда, возможно, вторично, вследствие излишней гипотензии у пациентов с высоким риском (см. раздел 4.4)	Очень редко	-	Очень редко
	Полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (потенциально фатальная) (см. разделы 4.4 и 4.5)	-	Не известно	-
<b>Нарушения со стороны сосудов</b>	Внезапное покраснение	-	-	Часто
	Гипотензия (и эффекты гипотензии) (см. раздел 4.4)	Часто	Очень редко	Нечасто
	Васкулит	Нечасто*	-	Очень редко
	Инсульт, возможно, вторично, вследствие излишней гипотензии у пациентов с высоким риском (см. раздел 4.4)	Очень редко	-	-
<b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>	Кашель (см. раздел 4.4)	Часто	-	Очень редко
	Одышка	Часто	-	Нечасто
	Бронхоспазм	Нечасто	-	-
	Ринит	Очень редко		Нечасто
	Эозинофильная пневмония	Очень редко	-	-
<b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>	Боль в животе	Часто	-	Часто
	Запор	Часто	Редко	Нечасто
	Диарея	Часто	-	Нечасто
	Диспепсия	Часто	-	Нечасто
	Тошнота	Часто	Редко	Часто
	Рвота	Часто	Нечасто	Нечасто
	Сухость во рту	Нечасто	Редко	Нечасто
	Изменения ритма дефекации	-	-	Нечасто
	Гипертрофический гингивит	-	-	Очень редко
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко	Очень редко

	Гастрит	-	-	Очень редко
<b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b>	Гепатит (см. раздел 4.4)	Очень редко	Неизвестно	Очень редко
	Желтуха	-	-	Очень редко
	Нарушение функции печени	-	Очень редко	-
	Возможность развития печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности (см. разделы 4.3 и 4.4)	-	Неизвестно	-
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>	Зуд	Часто	-	Нечасто
	Сыпь	Часто	-	Нечасто
	Макулопапулярная сыпь		Часто-	-
	Крапивница (см. раздел 4.4)	Нечасто	Очень редко	Очень редко
	Отек Квинке (см. раздел 4.4)	Нечасто	Очень редко	Очень редко
	Реакции гиперчувствительности, в основном кожные, у субъектов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям	-	Нечасто	-
	Алопеция	-	-	Нечасто
	Пурпура	-	Нечасто	Нечасто
	Обесцвечивание кожи	-	-	Нечасто
	Гипергидроз	Нечасто	-	Нечасто
	Экзантема	-	-	Нечасто
	Реакции светочувствительности	Нечасто *	Неизвестно (см. раздел 4.4)	Очень редко
	Пемфигоид	Нечасто *		
	Мультиформная эритема	Очень редко	-	Очень редко
	Синдром Стивенса-Джонсона	-	Очень редко	Очень редко
	Эксфолиативный дерматит	-	-	Очень редко
Токсический эпидермальный некролиз	-	Очень редко	-	

	Отек Квинке	-	-	Очень редко
	Возможное ухудшение ранее имеющейся острой системной красной волчанки	-	Неизвестно	-
<b>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</b>	Мышечные спазмы	Часто	-	Нечасто
	Отек щиколоток	-	-	Часто
	Артралгия	Нечасто *	-	Нечасто
	Миалгия	Нечасто *	-	Нечасто
	Боль в спине	-	-	Нечасто
<b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</b>	Нарушения мочеиспускания, ноктурия, повышенная частота мочеиспускания	-	-	Нечасто
	Острая почечная недостаточность	Очень редко	-	-
	Почечная недостаточность	Нечасто	Очень редко	-
<b>Нарушения со стороны эндокринной системы</b>	Эректильная дисфункция	Нечасто	-	Нечасто
	Гинекомастия	-	-	Нечасто
<b>Общие расстройства и нарушения в месте введения</b>	Астения	Часто	-	Нечасто
	Утомляемость	-	Редко	Часто
	Отек	-	-	Часто
	Боль в груди	Нечасто *	-	Нечасто
	Боль	-	-	Нечасто
	Недомогание	Нечасто *	-	Нечасто
	Периферический отек	Нечасто *	-	-
	Гипертермия	Нечасто *	-	-
<b>Лабораторные и инструментальные данные</b>	Повышение веса, снижение веса	-	-	Нечасто
	Повышение уровня мочевины в крови	Нечасто*	-	-
	Повышение уровня креатинина в крови	Нечасто*	-	-
	Повышение уровня билирубина в крови	Редко	-	-
	Повышение уровня ферментов печени	Редко	Неизвестно	Очень редко
	На электрокардиограмме удлинение QT (см. разделы 4.4 и 4.5)	-	Неизвестно	-
	Повышение уровня глюкозы в крови	-	Неизвестно	-



	Повышение уровня мочевой кислоты в крови	-	Неизвестно	-
<b>Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций</b>	Падение	Нечасто *	-	-

\* Частота определена на основе клинических исследований и нежелательных явлений, выявленных из самопроизвольных отчетов

#### Сообщения о подозреваемых нежелательных явлениях

Сообщать о подозреваемой нежелательной реакции после авторизации лекарственного препарата крайне важно. Это позволит осуществить контроль за соотношением польза/риск применения лекарственного препарата. Медицинских сотрудников просят уведомлять обо всех подозреваемых нежелательных реакциях.

#### **4.9 Передозировка**

Информация о передозировке Трипликсама у людей отсутствует.

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

Первые меры, которые должны быть приняты, включают быстрое выведение принятого продукта(ов) через желудочный зонд и/или прием активированного угля, а затем восстановление баланса жидкости и электролитов до нормы в специализированном центре.

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

Периндоприлат, активную форму периндоприла, можно вывести диализом (см. раздел 5.2).

В случае амлодипина имеется ограниченная информация о преднамеренной передозировке у людей.

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

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

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

В некоторых случаях рекомендуется промывание желудка. Прием угля в течение 2 часов после приема амлодипина 10 мг снизил скорость абсорбции амлодипина у здоровых добровольцев.

Так как амлодипин легко связывается с белками, диализ не рекомендуется.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы АПФ, комбинированные препараты. Ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов и диуретики. АТХ-код: С09ВХ01.

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

Фармакологические свойства Трипликсама представляют свойства каждого из его компонентов, взятых отдельно. Кроме того, комбинация периндоприл/индапамид приводит к аддитивному совмещению антигипертензивных свойств двух компонентов.

#### Механизм действия

##### *Периндоприл:*

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

В результате происходит:

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

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

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

Периндоприл снижает работу сердца благодаря:

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

Исследования, проведенные на пациентах с сердечной недостаточностью, показали:

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

Тест на физическую нагрузку также показал улучшение.

*Индапамид:*

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

*Амлодипин:*

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

### Фармакодинамическое действие

*Периндоприл/индапамид:*

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

*Периндоприл:*

Периндоприл активно действует при всех степенях гипертензии: легкой, умеренной или тяжелой. Снижение систолического и диастолического артериального давления отмечается в положениях лежа и стоя.

Антигипертензивное действие после однократной дозы является максимальным между 4 и 6 часами и сохраняется в течение 24 часов.

Имеется высокая степень резидуальной блокады ангиотензин-превращающего фермента через 24 часа примерно на 80%.

У пациентов, кто реагирует на лечение, нормализация артериального давления достигается через месяц и держится без феномена тахифилаксии.

Отмена лечения не оказывает рикошетного действия на гипертензию.

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

При необходимости добавление тиазидных диуретиков приводит к аддитивной синергии.

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

#### *Индапамид:*

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

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

Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка.

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

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

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

#### *Амлодипин:*

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

Амлодипин расширяет периферические артериолы и таким образом снижает общую периферическую резистентность (постнагрузку), с которой сердце работает. Так как частота сердечных сокращений остается стабильной, этот понижающий нагрузку на сердце эффект снижает потребление энергии и потребности в кислороде миокарда.

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

У пациентов с гипертензией дозировка раз в сутки приводит к клинически значимым снижениям артериального давления в положении лежа на спине и стоя в течение 24 часов. Вследствие замедленного начала действия амлодипин не назначается при острой гипертензии.

Амлодипин не оказывает нежелательного метаболического действия и не приводит к изменениям липидов в плазме и, таким образом, подходит для использования у пациентов с астмой, диабетом и подагрой.

### Клиническая эффективность и безопасность

Заболеваемость и летальность при приеме Трипликсама не изучались.

#### *Периндоприл/индапамид:*

В PICXEL - многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, активно контролируемом исследовании - эхокардиографически оценивалось действие комбинации периндоприл/индапамид на ГЛЖ по сравнению с монотерапией эналаприлом.

В исследовании PICXEL гипертензивные пациенты с ГЛЖ (индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ)  $> 120 \text{ г/м}^2$  у мужчин и  $> 100 \text{ г/м}^2$  у женщин) были рандомизированы на получение периндоприла терт-бутиламина 2 мг (эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина) / индапамида 0,625 мг или эналаприла 10 мг раз в сутки в течение года. Доза была скорректирована согласно показателям артериального давления и составила 8 мг периндоприла терт-бутиламина (эквивалентно 10 мг периндоприла аргинина) и 2,5 мг индапамида или 40 мг эналаприла раз в сутки. Только 34% субъектов продолжили получать периндоприла терт-бутиламин 2 мг (эквивалентно 2,5 мг периндоприла аргинина) / индапамида 0,625 мг (по сравнению с 20% эналаприла 10 мг).

В конце лечения ИМЛЖ снизился значительно больше в группе периндоприла/индапамида ( $-10,1 \text{ г/м}^2$ ), чем в группе эналаприла ( $-1,1 \text{ г/м}^2$ ) во всей рандомизированной популяции пациентов. Разница между группами в изменении ИМЛЖ составила  $-8,3$  (95% ДИ  $(-11,5, -5,0)$ ,  $p < 0,0001$ ).

Лучший эффект относительно воздействия на ИМЛЖ был достигнут на более высоких дозах периндоприла/индапамида, чем на дозах периндоприла/индапамида 2,5мг/0,625мг и периндоприла/индапамида 5мг/1,25мг.

По показателям артериального давления определенная средняя разница между группами в рандомизированной популяции составила  $-5,8 \text{ мм рт.ст.}$  (95% ДИ  $(-7,9, -3,7)$ ,  $p < 0,0001$ ) для систолического давления и  $-2,3 \text{ мм рт.ст.}$  (95% ДИ  $(-3,6, -0,9)$ ,  $p = 0,0004$ ) для диастолического давления, соответственно, в пользу группы периндоприла/индапамида.

ADVANCE являлось многоцентровым, международным, рандомизированным, 2x2 факториально спроектированным исследованием с целью определения выгоды снижения артериального давления фиксированной комбинацией периндоприла/индапамида по сравнению с плацебо в добавление к стандартной терапии (двойное слепое сравнение) и гликлазида МР с интенсивным контролем уровня глюкозы (целевой показатель HbA1c 6,5% или ниже) по сравнению со стандартным контролем глюкозы (дизайн PROBE [Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation] - проспективное рандомизированное открытое исследование с замаскированной оценкой) с учетом основных макрососудистых и микрососудистых событий у пациентов с диабетом 2 типа.

Первичной конечной точкой являлась комбинация основных макрососудистых (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) и микрососудистых (новый случай или ухудшение нефропатии и заболевания глаз) событий.

В общем, в исследование было включено 11140 пациентов с диабетом 2 типа (средние показатели: возраст 66 лет, ИМТ 28 кг/м<sup>2</sup>, продолжительность диабета 8 лет, HbA1c 7,5% и СД/ДД 145/81 мм рт.ст.). Среди них у 83% отмечалась гипертензия, у 32% и 10% в анамнезе имелось макро- или микрососудистое заболевание, соответственно, а у 27% - микроальбуминурия. Сочетанно применялись гипотензивные средства (75%), понижающие уровень липидов средства (35%, в основном статичны 28%), аспирин или другие антиагреганты (47%).

После 6-недельного вводного периода, когда пациенты получали открыто комбинацию периндоприла/индапамида и обычное лечение для снижения уровня глюкозы, их произвольным образом распределили в группы плацебо (n=5571) или периндоприла/индапамида (n=5569).

Средняя продолжительность последующего наблюдения составила 4,3 года, лечение комбинацией периндоприла/индапамида привело к значительному сравнительному снижению риска в 9% по первичной конечной точке (95%ДИ [0,828;0,996], p=0,041).

Отмечалось значительное сравнительное снижение риска на 14% по общей летальности (95%ДИ [0,75;0,98], p=0,025), 18% - по сердечно-сосудистой смертности (95%ДИ [0,68;0,98], p=0,027) и 21% - по общим почечным событиям (95%ДИ [0,74;0,86], p<0,001) в группе периндоприла/индапамида по сравнению с группой плацебо.

В представляющей интерес подгруппе гипертензивных пациентов отмечалось сравнительное снижение риска на 9% по комбинированным основным макрососудистым и микрососудистым событиям в группе периндоприла/индапамида по сравнению с группой плацебо (95%ДИ [0,82;1,00], p=0,052).

Отмечалось также значительное сравнительное снижение риска на 16% по общей летальности (95%ДИ [0,73;0,97], p=0,019), 20% - по сердечно-сосудистой смертности (95%ДИ [0,66;0,97], p=0,023) и 20% - по общим почечным событиям (95%ДИ [0,73;0,87], p<0,001) в группе периндоприла/индапамида по сравнению с группой плацебо.

Положительные стороны гипотензивного вмешательства не зависели от тех, которые отмечались во время стратегии интенсивного контроля за уровнем глюкозы.

#### *Амлодипин:*

Рандомизированное, двойное слепое исследование заболеваемости и смертности ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - Исследование антигипертензивного и гиполипидимического лечения для профилактики сердечных приступов) проводилось с целью сравнения более новых медикаментозных терапий: амлодипин 2,5-10 мг/сутки (блокаторы кальциевых каналов) или лизиноприл 10-40 мг/сутки (ингибитор АПФ) в виде терапии первой линии с тиазидным диуретиком хлорталидоном 12,5-25 мг/сутки при гипертензии легкой и средней степени тяжести.

Общее количество 33357 пациентов с гипертензией в возрасте 55 или старше были рандомизированы и наблюдались в течение среднего времени 4,9 лет. У пациентов отмечался по крайней мере один дополнительный фактор риска КБС, включая: в анамнезе инфаркт миокарда или инсульт (> 6 месяцев до включения в исследование) или подтверждение другого

атеросклеротического КБС (в общем 51,5%), диабет 2 типа (36,1%), Х-ЛПВП < 35 мг/дл (11,6%), гипертрофия левого желудочка диагностированная электрокардиографией или эхокардиографией (20,9%), курение сигарет (21,9%).

Первичную конечную точку составила комбинация фатального КБС или нефатального инфаркта миокарда. По первичной конечной точке не отмечалось значительных различий между терапией на основе амлодипина и на основе хлорталидона: ОР 0,98 (95% ДИ (0,90-1,07)  $p=0,65$ ). Среди вторичных конечных точек, частота сердечной недостаточности (компонент сложной комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки) был значительно выше в группе амлодипина по сравнению с группой хлорталидона (10,2% по сравнению с 7,7%, ОР 1,38, (95%ДИ [1,25-1,52]  $p<0,001$ )). Тем не менее, не отмечалось значительных различий между смертностью по любой причине при терапии на основе амлодипина и на основе хлорталидона. ОР 0,96 (95% ДИ (0,89-1,02)  $p=0,20$ ).

*Педиатрическая популяция:*

Нет данных относительно использования Трипликсама у детей.

Европейское агентство лекарственных средств отклонило обязательство представить результаты исследований Трипликсама на всех подгруппах педиатрической популяции с гипертензией (информация об использовании в педиатрии представлена в разделе 4.2).

## **5.2 Фармакокинетические свойства**

*Трипликсам:*

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

*Периндоприл:*

### Абсорбция и биодоступность

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

### Распределение

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

### Биотрансформация

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

### Выведение

Периндоприлат выводится с мочой, и окончательный период полувыведения несвязанной фракции составляет примерно 17 часов, что приводит к достижению устойчивого состояния в течение 4 дней.

### Линейность/нелинейность

Было показано, что существует линейное взаимоотношение между дозой периндоприла и его экспозицией в плазме.

### Особые популяции

- *Пожилые люди* Выведение периндоприлата снижено у пожилых людей, а также у пациентов с сердечной или почечной недостаточностью.
- *Пациенты с нарушением функции почек:* При почечной недостаточности желательно скорректировать дозу в зависимости от степени нарушения (клиренс креатинина).
- *В случае диализа:* клиренс периндоприлата равен 70 мл/мин.
- *У пациентов с циррозом:* Фармакокинетика периндоприла изменена, печеночный клиренс исходной молекулы снижен наполовину. Тем не менее, количество выработанного периндоприлата не снижается и, таким образом, коррекция дозы необязательна (см. разделы 4.2 и 4.4).

*Индапамид:*

### Абсорбция

Индапамид быстро и полностью всасывается из пищеварительного тракта.

Пиковая концентрация в плазме у людей достигается примерно через час после перорального приема продукта.

### Распределение

Связывание с белками плазмы составляет 79%.

### Метаболизм и выведение

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



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

### Особые популяции

Фармакокинетика не изменена у пациентов с почечной недостаточностью.

*Амлодипин:*

### Абсорбция и биодоступность

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

Биодоступность амлодипина не зависит от приема пищи.

### Распределение

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

### Метаболизм

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

### Выведение

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

### Особые популяции

- Применение у пожилых людей: время до достижения пиковых концентраций амлодипина в плазме аналогично у пожилых и молодых субъектов. Клиренс амлодипина имеет тенденцию снижаться, что приводит к повышению ППК и периода полувыведения у пожилых пациентов. Повышение ППК и периода полувыведения у пациентов с застойной сердечной недостаточностью оказались в рамках ожидаемых показателей для изученных возрастных групп пациентов.
- Применение у пациентов с нарушением функции печени: имеются лишь ограниченные данные относительно применения амлодипина у пациентов с нарушением функции печени. Пациенты с печеночной недостаточностью имеют сниженный клиренс амлодипина, что приводит к удлинению периода полураспада и увеличению ППК примерно на 40-60%.

## **5.3 Доклинические данные по безопасности**

#### *Периндоприл:*

В исследованиях хронической токсичности при пероральном приеме (крысы и обезьяны) органом-мишенью оказалась почка, которой наносился обратимый вред.

В *in vitro* или *in vivo* исследованиях мутагенность не отмечалась.

Исследования репродуктивной токсичности (крысы, мыши, кролики и обезьяны) показали отсутствие признаков эмбриотоксичности или тератогенности. Тем не менее, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента как класс обычно индуцируют нежелательное воздействие на позднее развитие плода, что приводит к смерти плода или развитию врожденных дефектов у грызунов и кроликов: повреждение почек и увеличение пери- и постнатальной смертности. У самок и самцов крыс влияния на фертильность не отмечалось.

В долгосрочных исследованиях на крысах и мышах канцерогенность не отмечалась.

#### *Индапамид:*

Применение высоких доз (в 40-8000 раз выше терапевтической дозы) у различных видов животных показало ухудшение диуретических свойств индапамида. Серьезные симптомы отравления во время исследований острой токсичности индапамида при приеме внутривенно или внутрибрюшинно были связаны с фармакологическим действием индапамида, *напр.* брадикардия и периферическая вазодилатация.

Индапамид не выявил мутагенных или канцерогенных свойств.

У самок и самцов крыс фертильность не пострадала.

#### *Периндоприл/индапамид:*

Комбинация периндоприла/индапамида незначительно увеличила токсичность по сравнению с отдельным приемом ее компонентов. Не наблюдалось усиления почечных проявлений у крыс. Хотя комбинация привела к желудочно-кишечной токсичности у собак и токсическое воздействие на матерей было увеличено у крыс (по сравнению с периндоприлом).

Тем не менее, эти нежелательные эффекты выявляются на уровне доз, которые превышают границу безопасности по сравнению с использованными терапевтическими дозами.

Доклинические исследования, проведенные отдельно для периндоприла и индапамида, не выявили генотоксического, канцерогенного или тератогенного потенциала.

#### *Амлодипин:*

Репродуктивные исследования на крысах и мышах выявили задержку родов, удлинение продолжительности родов и снижение выживаемости новорожденных при дозах примерно в 50 раз выше максимально рекомендованных доз для человека из расчетов мг/кг.

Воздействие на фертильность крыс при лечении амлодипином (самцов лечили в течение 64 дней, а самок - 14 дней до спаривания) в дозировке до 10 мг/кг/сутки (в 8 раз\* выше максимальной рекомендованной людям дозы в 10 мг из расчета мг/м<sup>2</sup>) отсутствовало. В другом исследовании самцов крыс лечили амлодипина безилатом в течение 30 дней в дозировке, сравнимой с дозой, применяемой у людей, из расчета мг/кг, и было отмечено снижение уровней фолликулостимулирующего гормона и тестостерона в плазме, а также снижение удельного веса спермы и количества зрелых сперматидов и клеток Сертоли.

У крыс и мышей, получавших амлодипин с пищей в течение двух лет в концентрациях из расчета суточной дозировки в 0,5, 1,25 и 2,5 мг/кг/сутки, было показано отсутствие канцерогенности. Высокая доза (для мышей аналогично, а для крыс вдвое\* выше максимальной

рекомендованной клинической дозы, равной 10 мг из расчета мг/м<sup>2</sup>) была близка к максимальной переносимой дозе для мышей, но не для крыс.

Исследования мутагенности не выявили каких-либо связанных с препаратом эффектов на уровне генов или хромосом.

\* Исходя из веса пациента в 50 кг

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

*Сердцевина:*

Соединение на основе карбоната кальция и крахмала: кальция карбонат 90%, прежелатинизированный кукурузный крахмал 10%

Целлюлоза микрокристаллическая (E460),

Кроскармеллоза натрия (E468),

Магния стеарат (E572),

Кремния диоксид коллоидный безводный,

Крахмал прежелатинизированный.

*Пленочная оболочка таблетки:*

Глицерин (E422),

Гипромеллоза 6 мПа.с (E464),

Макрогол 6000,

Магния стеарат (E572),

Титана диоксид (E171).

### **6.2 Несоответствия**

Не применимо

### **6.3 Срок хранения**

2 года

Для флакона, содержащего 30 покрытых пленочной оболочкой таблеток, срок годности после вскрытия упаковки составляет 30 дней.

Для флакона, содержащего 100 покрытых пленочной оболочкой таблеток, срок годности после вскрытия упаковки составляет 100 дней.

#### **6.4 Особые предупреждения относительно хранения**

Этот препарат следует хранить в не доступном для детей месте.

Не используйте препарат по истечении срока годности, который указан на коробке и флаконе с таблетками. Препарат годен до последнего дня указанного в срок годности месяца.

Ниже 30°C.

Для флакона, содержащего 30 покрытых пленочной оболочкой таблеток, срок годности после вскрытия упаковки составляет 30 дней.

Для флакона, содержащего 100 покрытых пленочной оболочкой таблеток, срок годности после вскрытия упаковки составляет 100 дней.

Не выбрасывайте препараты в канализацию или обычный мусор. Спросите у фармацевта, как избавляться от препаратов, которые Вы больше не принимаете. Эти меры помогут защитить окружающую среду.

#### **6.5 Сущность и содержимое флакона**

30 покрытых пленочной оболочкой таблеток в полипропиленовом флаконе для таблеток, снабженном устройством снижения расхода из полиэтилена низкой плотности и пробкой из такого же полиэтилена с осушителем.

100 покрытых пленочной оболочкой таблеток во флаконе из полиэтилена высокой плотности с полипропиленовой крышкой с осушителем.

Коробки для 30, 60 (2 флакона для таблеток по 30), 90 (3 флакона для таблеток по 30), 100 и 500 таблеток (5 флаконов для таблеток по 100).

Не все размеры упаковок имеются в продаже.

#### **6.6 Особые предупреждения относительно утилизации**

Специальных требований нет

**Условия отпуска**

Медицинский препарат для отпуска по рецепту врача.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО СВИДЕТЕЛЬСТВА**

Les Laboratoires Servier

(Ле Лаборатуар Сервье)

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Франция