

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg filmom obložene tablete
Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg filmom obložene tablete
Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg filmom obložene tablete
Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 3,395 mg perindoprila što odgovara 5 mg perindoprilarginina, 1,25 mg indapamida i 6,935 mg amlodipinbesilata što odgovara 5 mg amlodipina.

Jedna filmom obložena tableta sadrži 3,395 mg perindoprila što odgovara 5 mg perindoprilarginina, 1,25 mg indapamida i 13,870 mg amlodipinbesilata što odgovara 10 mg amlodipina.



Jedna filmom obložena tableta sadrži 6,790 mg perindoprila što odgovara 10 mg perindoprilarginina, 2,5 mg indapamida i 6,935 mg amlodipinbesilata što odgovara 5 mg amlodipina.



Jedna filmom obložena tableta sadrži 6,790 mg perindoprila što odgovara 10 mg perindoprilarginina, 2,5 mg indapamida i 13,870 mg amlodipinbesilata što odgovara 10 mg amlodipina.



Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.



3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Triplixam 5/1,25/5 mg: bijela, duguljasta, filmom obložena tableta, 9,75 mm duga i 5,16 mm široka, s utisnutim  na jednoj strani i  na drugoj strani.

Triplixam 5/1,25/10 mg: bijela, duguljasta, filmom obložena tableta, 10,7 mm duga i 5,66 mm široka, s utisnutim  na jednoj strani i  na drugoj strani.

Triplixam 10/2,5/5 mg: bijela, duguljasta, filmom obložena tableta, 11,5 mm duga i 6,09 mm široka, s utisnutim  na jednoj strani i  na drugoj strani.

Triplixam 10/2,5/10 mg: bijela, duguljasta, filmom obložena tableta, 12,2 mm duga i 6,46 mm široka, s utisnutim  na jednoj strani i  na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Triplixam je indiciran kao zamjenska terapija za liječenje esencijalne hipertenzije u bolesnika čija je bolest već dobro kontrolirana s istodobnom primjenom fiksne kombinacije perindoprila /indapamida te amlodipina u istim dozama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Jednu Triplixam filmom obloženu tabletu uzeti kao pojedinačnu dozu jednom dnevno, po mogućnosti ujutro, prije obroka.

Fiksna kombinacija doza lijeka nije prikladna za započinjanje terapije.

Ako je potrebna promjena doziranja, titiranje treba provesti s pojedinačnim komponentama

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min) liječenje je kontraindicirano.

U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina od 30 do 60 ml/min), Triplixam pri dozama od 10 mg/2,5 mg/5 mg i 10 mg/2,5 mg/10 mg je kontraindiciran. Preporučeno je započeti liječenje odgovarajućom dozom slobodne kombinacije.

Uobičajeno medicinsko praćenje obuhvatiti će učestalo praćenje vrijednosti kreatinina i kalija.

Istodobna primjena perindoprila s aliskirenom je kontraindicirana kod bolesnika s oštećenjem bubrega (GF < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dio 4.3)

Oštećenje funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2)

Kod teškog oštećenja jetre, Triplixam je kontraindiciran.

U bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre, Triplixam se treba primjenjivati s oprezom budući da preporučene doze za amlodipin nisu utvrđene u ovoj populaciji.

Starije osobe (vidjeti dio 4.4)

Eliminacija perindoprilata je smanjena u starijih osoba (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe se mogu liječiti Triplixamom u skladu s funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost primjene Triplixama u djece i adolescenata nisu utvrđene. Podaci nisu dostupni.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

4.3 Kontraindikacije

- bolesnici na dijalizi
- bolesnici s neliječenim dekompenziranim zatajivanjem srca
- teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 30 ml/min)
- umjereno oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina manji od 60 ml/min) za doze Triplixama koji sadrže kombinaciju perindoprila i indapamida od 10 mg/2,5 mg (npr. Triplixam 10 mg/ 2,5 mg/ 5 mg i 10 mg/ 2,5 mg/10 mg)
- preosjetljivost na djelatnu tvar, na druge sulfonamide, na derivate dihidropiridina, na bilo koji drugi ACE inhibitor ili na neku od pomoćnih tvari lijeka navedenih u dijelu 6.1
- povijest pojave angioedema (Quinckeov edem) povezanog s prethodnom terapijom ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.4)
- hereditarni / idiopatski angioedem
- drugo i treće tromjesečje trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6)
- hepatična encefalopatija
- teško oštećenje funkcije jetre
- hipokalemija
- teška hipotenzija
- šok, uključujući kardiogeni šok
- opstrukcija izlaznog trakta lijeve klijetke (npr. aortna stenoza)
- hemodinamički nestabilno zatajivanje srca nakon akutnog infarkta miokarda
- istodobna primjena Triplixama s lijekovima koji sadrže aliskiren kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1)
- istodobna primjena Triplixama sa sakubitrilom/valsartanom. Primjena Triplixama se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5),
- izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5),

- značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sva dolje navedena upozorenja povezana s primjenom pojedinih komponenti ovog lijeka, također se odnose i na fiksnu kombinaciju Triplixama.

Posebna upozorenja

Litij

Istodobna primjena litija i kombinacije perindopрила i indapamida obično se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Dvostruka blokada sustava renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Lijekovi koji štede kalij/dodaci kalija/nadomjestci soli koji sadržavaju kalij

Kombinacija perindopрила i lijekova koji štede kalij, dodataka kalija ili nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij općenito se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija

Bilo je prijava neutropenije/agranulocitoze, trombocitopenije i anemije u bolesnika koji su primali inhibitore ACE. U bolesnika s normalnom funkcijom jetre i bez ostalih komplicirajućih čimbenika, neutropenija se javlja rijetko. Perindopril treba primjenjivati krajnje oprezno u bolesnika s kolagenskom vaskularnom bolesti, bolesnika koji primaju imunosupresijsko liječenje te onih koji uzimaju alopurinol ili prokainamid, kao i u bolesnika s kombinacijom tih komplicirajućih čimbenika, posebno ako je u anamnezi prisutno oštećenje funkcije bubrega. U nekih od tih bolesnika javile su se teške infekcije, koje u malobrojnim slučajevima nisu reagirale na intenzivno liječenje antibioticima. Ako se takvim bolesnicima daje perindopril, savjetuje se periodična provjera broja bijelih krvnih stanica, a bolesnike treba uputiti da liječnika obavijeste o pojavi bilo kojeg znaka infekcije (npr. grlobolja, vrućica) (vidjeti dio 4.8).

Renovaskularna hipertenzija:

U nekih bolesnika s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu, pri liječenju ACE inhibitorima uočen je povećan rizik nastanka hipotenzije i insuficijencije bubrega (vidjeti dio 4.3). Primjena diuretika može biti dodatni čimbenik rizika. Gubitak funkcije bubrega se može pojaviti uz male promjene kreatinina u serumu čak i kod bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije.

Preosjetljivost/angioedem

Angioedem lica, udova, usana, jezika, glotisa i/ili grkljana rijetko je zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući perindopril. On se može javiti bilo kada tijekom liječenja. U tim slučajevima perindopril treba odmah obustaviti, a bolesnika pratiti na odgovarajući način sve dok simptomi posve ne nestanu. U slučajevima gdje je oteknuće bilo ograničeno na lice i usne, stanje se općenito riješilo bez liječenja, premda su se antihistaminici pokazali korisnima u ublažavanju simptoma.

Angioedem povezan s edemom grkljana može imati smrtni ishod. Kada oteknuće zahvaća jezik, glotis ili grkljan, vjerojatno je da će izazvati opstrukciju dišnih putova, treba odmah provesti odgovarajuće liječenje. Ono obuhvaća supkutanu primjenu otopine adrenalina 1:1000 (0,3 do 0,5 ml) i/ili mjere za osiguravanje prohodnosti zračnih putova.

Zabilježena je veća učestalost pojave angioedema u bolesnika crne rase koji primaju ACE inhibitore u usporedbi s bolesnicima ostalih rasa.

Bolesnici s poviješću pojave angioedema koji nije povezan s terapijom ACE inhibitorima mogu imati povećan rizik pojave angioedema kod primanja ACE inhibitora (vidjeti dio 4.3).

Intestinalni angioedem zabilježen je rijetko kod bolesnika liječenih s ACE inhibitorima. Ovi bolesnici osjećali su bolove u abdomenu (sa ili bez mučnine ili povraćanja); u nekim slučajevima i bez prethodne pojave angioedema lica i s normalnim vrijednostima C-1 esteraze. Angioedem se dijagnosticirao postupcima uključujući CT snimanje abdomena, ultrazvuk, pri operativnom zahvatu te prema simptomima koji su se povukli nakon prekida terapije s ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem se treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore a žale se na bolove u abdomenu.

Istodobna primjena perindopрила sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika nastanka angioedema (vidjeti dio 4.3). Primjena sakubitrila/valsartana se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze perindopрила. Ako se liječenje sakubitrilom/valsartanom prekida, liječenje perindoprilom može započeti tek 36 sati nakon posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Istodobna primjena ACE inhibitora s NEP inhibitorima (npr. racekadotril), inhibitorima mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može povećati rizik nastanka angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (vidjeti dio 4.5). Treba biti oprezan prije započinjanja liječenja racekadotrilom, inhibitorima mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kod bolesnika koji već uzima ACE inhibitore.

Anafilaktoidne reakcije tijekom desenzibilizacije

Zabilježeni su izolirani slučajevi bolesnika koji su doživjeli produljene životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije, koji su uzimali ACE inhibitore tijekom desenzibilizacije s otrovom opnokrilaca (pčele, ose). ACE inhibitori trebaju se primjenjivati s oprezom u alergičnih bolesnika liječenih desenzibilizacijom, a izbjegavati u onih podvrgnutih imunoterapiji otrovom. Međutim ove reakcije mogu se izbjeći privremenom obustavom primjene ACE inhibitora najmanje 24 sata prije liječenja kod bolesnika koji trebaju i terapiju ACE inhibitorima i desenzibilizaciju.

Anafilaktoidne reakcije tijekom afereze lipoproteina niske gustoće (LDL)

Bilo je rijetkih slučajeva pojave anafilaktoidnih reakcija opasnih po život u bolesnika koji su primali ACE inhibitore tijekom afereze lipoproteina niske gustoće (LDL) s dekstran-sulfatom. Te su se reakcije izbjegavale privremenom obustavom terapije ACE inhibitorima prije svake afereze.

Bolesnici na hemodijalizi

Anafilaktoidne reakcije zabilježene su u bolesnika dijaliziranih s visokopropusnim membranama (e.g., AN 69®) i istodobno liječenih s ACE inhibitorom. U ovih bolesnika potrebno je razmotriti uporabu različite vrste dijalitičke membrane ili primjenu antihipertenziva iz druge skupine.

Primarni aldosteronizam:

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzivne lijekove inhibitore renin – angiotenzinskog sustava. Stoga se kod njih ne preporučuje primjena ovog lijeka.

Trudnoća

Terapija s ACE inhibitorima se ne smije započinjati za vrijeme trudnoće. Osim kada se kontinuirana primjena ACE inhibitora smatra neophodnom, u bolesnica koje planiraju trudnoću treba primijeniti alternativnu antihipertenzivnu terapiju za koju je utvrđen sigurnosni profil za primjenu u trudnoći. Kada se utvrdi trudnoća, liječenje ACE inhibitorima treba odmah prekinuti, i, ako je moguće, početi s alternativnom terapijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Hepatična encefalopatija

Kada je oštećena funkcija jetre, tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici mogu, osobito u slučajevima neuravnoteženosti elektrolita, uzrokovati hepatičku encefalopatiju koja može preći u hepatičnu komu. Ako se ona pojavi treba odmah prekinuti uzimanje diuretika.

Fotosenzitivnost

Opisani su slučajevi fotosenzitivnih reakcija vezani uz primjenu tiazida i tiazidima srodnih diuretika (vidjeti dio 4.8). Ukoliko se reakcija fotosenzitivnosti javi tijekom primjene lijeka, preporučuje se prekid liječenja. No, ako se ponovno uvođenje diuretika smatra neophodnim, preporuka je zaštititi dijelove kože izložene suncu ili umjetnim UVA-zrakama.

Mjere opreza pri uporabi

Funkcija bubrega

- U slučaju teškog oštećenja funkcije bubrega (klirens kreatinina <30 ml/min) liječenje je kontraindicirano.
- Za bolesnike s umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina <60 ml/min), liječenje je kontraindicirano s dozama Triplixama koji koji sadrže kombinaciju perindopрила i indapamida od 10 mg/ 2,5 mg (npr. Triplixam 10 mg/ 2,5 mg/ 5 mg i 10 mg/ 2,5 mg/ 10 mg).
- U nekih hipertenzivnih bolesnika bez prethodno postojećih bubrežnih lezija i kod kojih krvne pretrage pokazuju funkcionalnu insuficijenciju bubrega, liječenje treba prekinuti i ponovno početi s niskom dozom ili sa samo jednim sastojkom.

U ovih bolesnika uobičajeno medicinsko praćenje obuhvaćat će učestalu kontrolu kalija i kreatinina nakon dva tjedna liječenja, a zatim svaka dva mjeseca tijekom perioda stabilizacije terapije. Zatajenje bubrega zabilježeno je većinom u bolesnika s teškim zatajivanjem srca ili podležećim zatajenjem bubrega uključujući stenozu bubrežne arterije.

Lijek se obično ne preporučuje u slučaju bilateralne stenozе bubrežne arterije ili kod jednog funkcionalnog bubrega.

Rizik od arterijske hipotenzije i/ili bubrežne insuficijencije (u slučaju srčane insuficijencije, manjka vode i elektrolita itd.): uočena je znatna stimulacija sistema renin-angiotenzin-aldosteron posebno tijekom znatne deplecije vode i elektrolita (stroga dijeta bez natrija ili produžena diuretička terapija), u bolesnika čiji je krvni tlak na početku nizak, u slučajevima stenozе bubrežne arterije, kongestivnog zatajenja srca ili ciroze s edemom i ascitesom.

Blokiranje ovog sistema s inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima može uzrokovati, posebno u vrijeme prve primjene i tijekom prva dva tjedna liječenja, iznenađan pad krvnog tlaka i/ili povećanje razina kreatinina u plazmi, pokazujući funkcionalnu renalnu insuficijenciju. Povremeno, iako rijetko, ona može biti akutna, te s varijabilnim vremenom nastupa.

U takvim slučajevima liječenje treba započeti nižom dozom te je postepeno povećavati. U bolesnika s ishemijskom bolesti srca ili s cerebrovaskularnom bolešću zbog prekomjernog sniženja krvnog tlaka mogao bi nastupiti infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj.

- Tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici u potpunosti su učinkoviti jedino kad je bubrežna funkcija uredna ili samo blago oštećena (razina kreatinina manja od približno 25 mg/l odnosno 220 μ mol/l za odrasle osobe).

U starijih osoba vrijednost razine kreatinina u plazmi treba se podesiti tako da se u obzir uzme dob, tjelesna težina i spol bolesnika.

Hipovolemija zbog gubitka vode i natrija, uzrokovana djelovanjem diuretika na početku liječenja, uzrokuje smanjenje glomerularne filtracije. To može uzrokovati povećanje razine ureje i kreatinina u krvi. Ova prolazna funkcionalna bubrežna insuficijencija ne uzrokuje posljedice u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, međutim može pogoršati prethodno postojeće oštećenje funkcije bubrega.

- Amlodipin se može u bolesnika s zatajenjem bubrega primijeniti u normalnim dozama. Promjene koncentracije amlodipina u plazmi nisu povezane sa stupnjem oštećenja funkcije bubrega
- Učinak fiksne kombinacije Triplixama nije ispitan u poremećaju funkcije bubrega. Kod oštećenja funkcije bubrega, doza Triplixama treba slijediti doze pojedinih komponenti kada se uzimaju pojedinačno.

Hipotenzija i manjak vode i natrija

- Pri već postojećem manjku natrija (u prvom redu u bolesnika sa suženjem bubrežne arterije) postoji rizik od iznenadne hipotenzije. Stoga se treba obaviti sustavno testiranje na kliničke znakove deplecije vode i elektrolita, koji se mogu pojaviti s interkurentnom epizodom proljeva ili povraćanja. U takvih bolesnika treba provoditi redovitu kontrolu razine elektrolita u plazmi.
Izrazita hipotenzija može zahtijevati primjenu intravenske infuzije fiziološke otopine.
Prolazna hipotenzija ne predstavlja kontraindikaciju za nastavak liječenja. Nakon ponovnog uspostavljanja zadovoljavajućeg volumena krvi i krvnog tlaka, liječenje može ponovno početi ili sa smanjenom dozom ili samo s jednim sastojkom.
- Sniženje razine natrija na početku može biti asimptomatsko pa je važna redovita provjera. Određivanje razine mora biti učestalije u starijih bolesnika i bolesnika s cirozom (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9).
Svako liječenje diureticima može izazvati hiponatrijemiju koja ponekad može imati ozbiljne posljedice. Hiponatrijemija s hipovolemijom odgovorne su za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Istodobni gubitak kloridnih iona može dovesti do kompenzatorne metaboličke alkaloze: incidencija i stupanj ovog učinka je blagi.

Razina kalija

- Kombinacija indapamida s perindoprilom i amlodipinom ne sprečava pojavu hipokalijemije, posebno u dijabetičara ili u bolesnika sa zatajenjem bubrega. Kao i pri primjeni ostalih antihipertenzivnih lijekova koji sadržavaju diuretik, potrebno je redovito praćenje razine serumskog kalija
- Porast serumske koncentracije kalija zabilježen je u nekih bolesnika koji su liječeni ACE inhibitorima, uključujući perindopril. ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Učinak obično nije značajan u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Rizikni faktori za razvoj hiperkalijemije uključuju: renalnu insuficijenciju, pogoršanje renalne funkcije, dob (> 70 godina), šećernu bolest, interkurentne događaje: posebno dehidraciju, akutno srčano zatajenje, metaboličku acidozu, istodobno uzimanje diuretika koji čuvaju kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren i amilorid), uzimanje pripravaka kalija ili nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij; rizik postoji i u bolesnika koji uzimaju druge lijekove povezane s porastom razine serumskog kalija (npr. heparin, kotrimoksazol, poznat još pod nazivom trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagoniste aldosterona ili blokatore angiotenzinskih receptora. Primjena pripravaka kalija, diuretika koji čuvaju kalij ili nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može uzrokovati značajan porast serumske koncentracije kalija. Hiperkalijemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad i fatalne aritmije. Diuretici koji štete kalij i blokatori angiotenzinskih receptora moraju se primjenjivati uz oprez kod bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore te se moraju nadzirati razina kalija u serumu i bubrežna funkcija. U slučaju istodobne primjene s navedenim pripravcima, preporuča se redovito praćenje razine serumskog kalija (vidjeti dio 4.5).
- Deplecija kalija s hipokalijemijom predstavlja glavni rizik kod primjene tiazidnih diuretika i tiazidima srodnih diuretika. Hipokalijemija može uzrokovati mišićne poremećaje. Zabilježeni su slučajevi rabdomiolize, uglavnom u kontekstu ozbiljne hipokalijemije. Rizik pojave sniženih razina kalija (< 3,4 mmol/l) potrebno je spriječiti u nekih visokorizičnih skupina kao što su starije osobe i/ili pothranjene osobe, bilo da uzimaju ili ne uzimaju više lijekova, cirotični bolesnici s edemom i ascitesom, koronarni bolesnici i bolesnici sa zatajivanjem srca.
Kod takvih slučajeva hipokalijemija povećava kardijalnu toksičnost srčanih glikozida i rizik pojave poremećaja srčanog ritma.
U bolesnika koji imaju dugi QT interval također postoji rizik tih pojava, bilo da je uzrok kongenitalan ili jatrogen.
Hipokalijemija, kao i bradikardija, predstavljaju faktor za nastup teških poremećaja ritma, posebno torsades de pointes, što može biti i fatalno.
U svim je slučajevima potrebno učestalije određivanje razine kalija. Prvo mjerenje treba obaviti tijekom prvog tjedna liječenja.
Ako se utvrde niske razine kalija, potrebno ih je korigirati. Hipokalijemija povezana s niskom koncentracijom magnezija u serumu može biti refraktorna na liječenje ako se ne korigira razina magnezija u serumu.

Razine kalcija

Tiazidni diuretici i tiazidima srodni diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcija putem urina i uzrokovati blago i prolazno povećanje razine kalcija u plazmi. Znatno povišene razine kalcija mogu biti povezane s

nedijagnosticiranim hiperparatireoidizmom. Kod takvih slučajeva liječenje se mora prekinuti prije ispitivanja paratireoidne funkcije (vidjeti dio 4.8).

Razina magnezija u plazmi

Dokazano je da tiazidi i srodni diuretici, uključujući indapamid, povećavaju izlučivanje magnezija urinom, što može rezultirati hipomagnezijemijom (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Renovaskularna hipertenzija

Liječenje renovaskularne hipertenzije provodi se kirurškom revaskularizacijom. Pored toga, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima mogu biti korisni u bolesnika s renovaskularnom hipertenzijom koji čekaju korektivni operativni zahvat ili kada takav operativni zahvat nije moguć.

Ukoliko je Triplixam propisan bolesnicima s potvrđenom ili suspektom stenozom bubrežne arterije, liječenje treba započeti u bolničkom okruženju i pri nižoj dozi te pratiti bubrežnu funkciju i razinu kalija budući da se u nekih bolesnika razvila funkcionalna bubrežna insuficijencija koja se povukla nakon prekida liječenja.

Kašalj

Suhi kašalj je zabilježen pri primjeni inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima. Za njega je karakteristično da traje, a nestaje nakon obustave terapije. Kod pojave ovog simptoma treba se razmotriti jatrogena etiologija. Ako se još preferira terapija inhibitorom angiotenzin konvertirajućeg enzima, može se razmotriti nastavak terapije.

Ateroskleroza

Rizik pojave hipotenzije postoji kod svih bolesnika, no posebno treba obratiti pozornost na bolesnike s ishemijskom bolešću srca i cerebrovaskularnom cirkulacijskom insuficijencijom kojima terapiju treba započeti s nižim dozama lijeka.

Hipertenzivna kriza

Sigurnost primjene i djelotvornost amlodipina nije utvrđena u hipertenzivnim krizama.

Zatajenje srca/teška insuficijencije srca

U liječenju bolesnika sa zatajenjem srca neophodan je oprez.

U dugotrajnom placebo kontroliranom ispitivanju u koje su bili uključeni bolesnici s teškim popuštanjem srca (NYHA stupanj III i IV) prijavljena incidencija pulmonalnog edema bila je viša u skupini liječenoj amlodipinom nego u skupini s placebom, međutim to nije ukazivalo na pogoršanje zatajenja srca. Antagonisti kalcijevih kanala, uključujući i amlodipin, moraju se primjeniti s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, budući da mogu povećati rizik budućih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

U bolesnika s teškom insuficijencijom srca (IV. stupnja) liječenje treba započeti pod medicinskim nadzorom manjom početnom dozom. Ne smije se prekidati liječenje beta blokatorom u hipertenzivnih bolesnika s koronarnom insuficijencijom: ACE inhibitor treba dodati beta blokatoru.

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska/hipertrofična kardiomiopatija

ACE inhibitori trebaju se primjenjivati s oprezom u bolesnika s opstrukcijom izlaznog trakta lijeve klijetke.

Bolesnici s dijabetesom

U bolesnika s dijabetesom ovisnim o inzulinu (spontana sklonost povišenim vrijednostima kalija) liječenje treba započeti pod medicinskim nadzorom manjom početnom dozom.

Glikemijske razine treba pažljivo pratiti u dijabetičara koji su prethodno liječeni oralnim antidijabeticima ili inzulinom, tj. tijekom prvog mjeseca liječenja s ACE inhibitorom.

Kontrola glukoze u krvi važna je kod dijabetičara, osobito kada su razine kalija niske.

Etničke razlike

Kao i drugi inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, i perindopril je očigledno manje učinkovit u snižavanju krvnog tlaka u pripadnika crne rase negoli u pripadnika ostalih rasa, vjerojatno zbog veće prevalencije stanja niske razine renina u hipertenzivnoj populaciji pripadnika crne rase.

Kirurški zahvati/anestezija

Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima mogu uzrokovati hipotenziju u slučajevima anestezije, posebno kada je primijenjeni anestetik sredstvo s hipotenzivnim potencijalom. Stoga se preporučuje prekinuti liječenje s dugodjelujućim inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima kao što je perindopril, gdje je to moguće, jedan dan prije operativnog zahvata.

Oštećenje jetre

U rijetkim je slučajevima primjena ACE inhibitora bila povezana s pojavom sindroma koji započinje kolestatskom žuticom i napreduje do fulminantne nekroze jetre i (katkada) smrti. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije utvrđen. Bolesnici koji primaju ACE inhibitore i razviju žuticu ili im se znatno povise vrijednosti jetrenih enzima trebaju prekinuti uzimanje ACE inhibitora te ih se treba odgovarajuće medicinski pratiti (vidjeti dio 4.8).

Poluvrijeme eliminacije amlodipina je produljeno i vrijednosti AUC-a su više u bolesnika sa oštećenom funkcijom jetre, te još nisu utvrđene preporuke za doziranje. Stoga se amlodipin mora uvoditi s najnižom dozom te uz oprez kod uvođenja kao i kod povećavanja doze. U bolesnika s teškim oštećenjem jetre može biti potrebna polagana titracija doze i pažljivo praćenje.

Učinak fiksne kombinacije Triplixama nije ispitan kod oštećenja funkcije jetre. Uzimajući u obzir učinak pojedinih komponenti ove kombinacije, Triplixam je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, a uz oprez se treba primijeniti u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre.

Mokraćna kiselina

U hiperuricemičnih bolesnika povećana je sklonost napadima gihta.

Starije osobe

Bubrežnu funkciju i razine kalija treba ispitati prije početka liječenja. Početna se doza zatim prilagođava ovisno o učinku antihipertenzivnog liječenja, posebno u slučajevima manjka vode i elektrolita, s ciljem izbjegavanja iznenadnog nastupa hipotenzije.

Prilikom povećanja doze u starijih bolesnika neophodan je oprez (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Pomoćne tvari:

Razina natrija

Triplixam sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija

Efuzija žilnice, akutna miopija i sekundarni glaukom zatvorenog kuta

Lijekovi koji sadrže sulfonamid ili derivate sulfonamida mogu izazvati idiosinkratsku reakciju koja može dovesti do efuzije žilnice uz ispad vidnog polja, prolazne miopije i akutnog glaukoma zatvorenog kuta. Simptomi uključuju akutnu pojavu smanjene oštine vida ili očne boli i obično se javljaju u roku od nekoliko sati do tjedana od početka uzimanja lijeka. Neliječeni akutni glaukom zatvorenog kuta može dovesti do trajnog gubitka vida. Prvo je potrebno prekinuti liječenje što je brže moguće. Ako se ne postigne kontrola intraokularnog tlaka, potrebno je razmotriti potrebu za hitnim medicinskim ili kirurškim zahvatima. Faktori rizika za razvoj akutnog glaukoma zatvorenog kuta mogu uključivati anamnestički podatak o alergijama na sulfonamide ili penicilin.

Sportaši

Za sportaše je važno da ovaj lijek sadrži djelatnu tvar koja može uzrokovati pozitivnu reakciju kod testiranja na doping.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena bubrežna

funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Lijekovi koji povećavaju rizik nastanka angioedema:

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitriplom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika nastanka angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Primjena sakubitripla/valsartana se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze perindopрила. Ako se liječenje sakubitriplom/valsartanom prekida, liječenje perindoprilom može započeti tek 36 sati nakon posljednje doze sakubitripla/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Istodobna primjena ACE inhibitora i racekadotripla, inhibitora mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptina (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može također povećati rizik nastanka angioedema (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji uzrokuju hiperkalijemiju:

Iako kalij u serumu obično ostaje u granicama normale, kod nekih bolesnika liječenih Triplixanom može se pojaviti hiperkalijemija. Neki lijekovi ili terapijske skupine mogu povisiti pojavljivanje hiperkalijemije: aliskiren, soli kalija, diuretici koji štede kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, nesteroidni protuupalni lijekovi, heparini, imunosupresivi poput ciklosporina ili takrolimusa, trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da se trimetoprim može ponašati kao diuretik koji štedi kalij poput amilorida. Kombinacija ovih lijekova povisuje rizik nastanka hiperkalijemije. Shodno tome ne preporučuje se istodobna primjena Triplixama s gore navedenim lijekovima. U slučaju da se istodobna primjena smatra potrebnom, preporučuje se oprez kao i redovito praćenje razine serumskog kalija.

Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)

Aliskiren: U bolesnika s dijabetesom ili s oštećenjem bubrega, povećava se rizik nastanka hiperkalijemije, pogoršanja funkcije bubrega kao i kardiovaskularnog oboljenja i smrtnosti.

Izvantjelesno liječenje:

Izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama kao kod dijalize ili hemofiltracije s određenim membranama visoke protočnosti (npr. poliakrilonitrilne membrane) te afereza lipoproteina niske gustoće s dekstran sulfatom kontraindicirani su zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti dio 4.3). Ukoliko je potrebno takvo liječenje, u obzir treba uzeti mogućnost primjene drugačijeg tipa membrane za dijalizu ili nekog drugog antihipertenziva.

Istodobna primjena se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4):

Komponenta	Poznata interakcija sa slijedećim proizvodom	Interakcija s drugim lijekom
perindopril / indapamid	Litij	Reverzibilna povećanja koncentracija litija u serumu i pojava toksičnosti zabilježena su tijekom istodobne primjene litija i ACE inhibitora. Istodobna primjena tiazidnih diuretika može uzrokovati daljnje povećanje razine litija te povećati rizik od razvoja toksičnosti pri istodobnoj primjeni litija s ACE inhibitorima. Kombinacija perindopрила s indapamidom i litijem se ne preporučuje, no ako se ova kombinacija pokaže neophodnom, treba pomno nadzirati razinu litija u serumu (vidjeti dio 4.4).
perindopril	Aliskiren	U bolesnika s dijabetesom ili s oštećenjem bubrega, povećava se rizik nastanka hiperkalijemije, pogoršanja funkcije bubrega kao i kardiovaskularnog oboljenja i smrtnosti. (vidjeti dio 4.4)
	Istodobna primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora	U literaturi je prijavljeno da je istodobna primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora kod bolesnika s aterosklerotskom bolešću, zatajenjem srca ili dijabetesom s oštećenjem krajnjih organa povezana s povišenom pojavom hipotenzije, sinkope, hiperkalijemije i pogoršanjem funkcije bubrega (uključujući i akutno zatajenje bubrega) u usporedbi sa samostalnom primjenom lijeka koji utječe na sustav renin-angiotenzin-aldosteron. Dvostruka blokada (npr. istodobna primjena ACE inhibitora s blokatorom angiotenzinskih receptora) treba se ograničiti samo na pojedinačne slučajeve s brižnim praćenjem bubrežne funkcije, razine kalija i

		krvnog tlaka (vidjeti dio 4.4).
	Estramustin	Povećan je rizik nastanka nuspojava kao što je angioneurotski edem (angioedem)
	Diuretici koji štede kalij (npr. triamteren, amilorid,...), soli kalija	Hiperkalijemija (moguće smrtonosna), osobito povezana sa oštećenjem bubrega (dodatni hiperkalemični učinak). Ne preporučuje se istodobna primjena perindoprila s gore navedenim lijekovima (vidjeti dio 4.4). Međutim, ukoliko je istodobna primjena nužna, moraju se primijeniti uz oprez i s čestim određivanjem vrijednosti serumskog kalija. Za primjenu spironolaktona kod zatajenja srca, vidjeti "Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost".
amlodipin	Dantrolen (infuzija)	u životinja je zabilježena fatalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i intravenoznog dantrolena. Zbog rizika od nastanka hiperkalijemije, preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin kod bolesnika podložnih malignoj hipertermiji i kod liječenja maligne hipertermije
	Grejp ili sok od grejpa	Bioraspoloživost može biti povećana u nekih bolesnika što ima za posljedicu pojačani antihipertenzivni učinak.

Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost:

<i>Komponenta</i>	<i>Poznata interakcija sa slijedećim proizvodom</i>	<i>Interakcija s drugim lijekom</i>
perindopril/ indapamid	Baklofen	Pojačani antihipertenzivni učinak. Potrebno je praćenje krvnog tlaka i bubrežne funkcije te prilagodba doze antihipertenziva ako je potrebno.
	Nesteroidni protuupalni lijekovi (uključujući acetilsalicilatnu kiselinu u visokim dozama)	Istodobna primjena ACE inhibitora s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (npr. acetilsalicilna kiselina pri protuupalnim dozama, COX-2 inhibitori, te neselektivni nesteroidni protuupalni lijekovi) može dovesti do slabljenja njihovih antihipertenzivnih učinaka. Konkomitantna primjena ACE inhibitora i nesteroidnih protuupalnih lijekova dovodi do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući i nastanak akutne bubrežne insuficijencije te porasta razine kalija, osobito kod bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Ovu kombinaciju treba primijeniti s oprezom, osobito kod starijih bolesnika. Bolesnike treba dobro hidrirati te se mora razmotriti mogućnost praćenja bubrežne funkcije kod početka konkomitantne terapije i periodično tijekom liječenja.
perindopril	Antidiijabetici (inzulini, peroralni hipoglikemijski lijekovi)	Epidemiološka ispitivanja upućuju da se pri istodobnoj primjeni ACE inhibitora s antidiijabeticima (inzulini, peroralni hipoglikemijski lijekovi) može pojačati učinak na sniženje razine glukoze, te se javlja rizik od hipoglikemije. Čini se da je ta pojava vjerojatnija u prvim tjednima uzimanja kombinacije tih lijekova i u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.
	Diuretici koji ne štede kalij	U bolesnika koji uzimaju diuretike, posebno u onih s nedostatnim volumenom i/ili nedostatkom soli, krvni se tlak na početku liječenja ACE inhibitorom može prekomjerno sniziti. Mogućost hipotenzijskog učinka može se smanjiti obustavom diuretika, povećanjem volumena ili povećanim unosom soli prije početka primjene niskih doza perindoprila, koje se potom povećavaju. Kod arterijske hipertenzije, kada postoji mogućnost da je prethodno liječenje diuretikom uzrokovalo nedostatak volumena i/ili nedostatak soli, liječenje diuretikom mora se obustaviti prije započinjanja liječenja ACE inhibitorom, nakon čega se u terapiju može ponovno uvesti diuretik koji ne šteti kalij, ili se liječenje ACE inhibitorom započinje nižom dozom lijeka koja se postupno povisuje. U liječenju zatajenja srca pomoću diuretika, liječenje ACE inhibitorom treba započeti u vrlo niskoj dozi, po mogućnosti nakon smanjenja doze diuretika koji ne šteti kalij. Kod svih bolesnika, tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ACE inhibitorom mora se pratiti funkcija bubrega (razina kreatina).
	Diuretici koji štede kalij (eplerenon,	Sa eplerenonom ili spironolaktonom pri dozama između 12,5 mg i 50 mg dnevno i s niskim dozama ACE inhibitora:

Komponenta	Poznata interakcija sa slijedećim proizvodom	Interakcija s drugim lijekom
	spironolakton)	U liječenju srčanog zatajenje II. do IV. stupnja (NYHA) s ejekcijskom frakcijom <40% kod bolesnika ranije liječenih ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, povišen je rizik nastanka hiperkalijemije, potencijalno smrtonosne, osobito pri nepridržavanju preporuka vezanih uz propisivanje ove kombinacije lijekova. Prije početka liječenja treba provjeriti postoje li hiperkalijemija i oštećenje funkcije bubrega. Preporučuje se brižno praćenje kalijemije i kreatinemije i to u prvom mjesecu liječenja jednom tjedno, a nakon toga jednom mjesečno.
indapamid	Lijekovi koji izazivaju <i>torsades de pointes</i>	Zbog rizika pojave hipokalijemije, indapamid se mora primjenjivati s oprezom kada se koristi s lijekovima koji induciraju <i>torsades de pointes</i> kao što su, ali nisu ograničeni na: <ul style="list-style-type: none"> - klasa Ia antiaritmika (npr. kinidin, hidrokinidin, dizopiramid), - klasa III antiaritmika (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid, bretilij.), - neki antipsihotici: fenotiazini (npr. klorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), benzamidi (npr. amisulprid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (npr. droperidol, haloperidol), drugi antipsihotici (pimozid), - drugi lijekovi (npr. bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. eritromicin, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, i.v. vincamin, metadon, astemizol, terfenadin). Prevenciju niskih razina kalija i korekciju razina treba obaviti ako je potrebno: praćenje QT intervala.
	Amfotericin B (i.v. primjena), glukokortikoidi i mineralokortikoidi (sustavna primjena), tetrakosaktid, stimulirajući laksativi	Povećan rizik pojave niskih razina kalija (dodatni učinak). Praćenje razina kalija i njihovu korekciju treba obaviti ako je to potrebno; posebna pozornost potrebna je u slučajevima liječenja sa srčanim glikozidima. Trebaju se primjenjivati nestimulativni laksativi.
	Srčani glikozidi	Hipokalijemija i/ili hipomagnezijemija stvaraju predispoziciju za toksične učinke digitalisa. Preporučuje se praćenje razine kalija i magnezija u krvnoj plazmi, EKG-a te, po potrebi, prilagodba liječenja.
	Alopurinol	Istodobna primjena s indapamidom može povećati učestalost reakcija preosjetljivosti na alopurinol
amlodipin	Lijekovi koji induciraju CYP3A4	Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može se razlikovati. Stoga je potrebno pratiti krvni tlak i razmotriti reguliranje doze tijekom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i>).
	Lijekovi koji inhibiraju CYP3A4	Istodobna primjena amlodipina s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antifungici, makrolidi kao npr. eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) mogu dovesti do povećane izloženosti amlodipinu. Klinički značaj ovih farmakokinetičkih varijacija može biti više naglašen u starijoj populaciji. Zbog toga može biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze Povećan je rizik od nastanka hipotenzije kod bolesnika koji istovremeno uzimaju klaritromicin s amlodipinom. Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika kod istovremene primjene amlodipina s klaritromicinom.

Istodobne primjene koje zahtijevaju umjerenu pozornost:

Komponenta	Poznata interakcija sa slijedećim proizvodom	Interakcija s drugim lijekom
-------------------	---	-------------------------------------

<i>Komponenta</i>	<i>Poznata interakcija sa slijedećim proizvodom</i>	<i>Interakcija s drugim lijekom</i>
perindopril / indapamid / amlodipin	Antidepresivi imipraminskog tipa (triciklici), neuroleptici	Povećani antihipertenzivni učinak i povećani rizik od ortostatske hipotenzije (dodatni učinak)
	Drugi antihipertenzivni lijekovi	Primjena drugih antihipertenzivnih lijekova s kombinacijom perindopril/indapamid može imati za posljedicu dodatno sniženje krvnog tlaka
	Kortikosteroidi, tetrakosaktid	Smanjenje antihipertenzivnog učinka (zadržavanje vode i soli izazvano kortikosteroidima)
perindopril	Antihipertenzivi i vazodilatatori	Pri istodobnoj primjeni s nitroglicerinom i ostalim nitratima, ili ostalim vazodilatatorima, krvni se tlak može još više sniziti.
	Alopurinol, citostatici ili imunosupresivis, sistemski kortikosteroidi ili prokainamid	Istodobna primjena s ACE inhibitorima može dovesti do povećanog rizika pojave leukopenije.
	Anestetici	ACE inhibitori mogu povećati hipotenzivne učinke određenih anestetika.
	Diuretici (tiazidni ili diuretici Henleove petlje)	Prethodno liječenje visokom dozom diuretika može uzrokovati depleciju volumena i rizik od hipotenzije pri započinjanju terapije s perindoprilom.
	Simpatomimetici	Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivne učinke ACE inhibitora.
indapamid	Soli zlata	Nitroidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica uz osjećaj vrućine, mučninu, povraćanje i hipotenziju) rijetko su zabilježene pri istodobnoj primjeni parenteralnih soli zlata (natrij aurotiomalat) i ACE inhibitora, uključujući i perindopril.
	Metformin	Laktatna acidoza zbog metformina uzrokovana je mogućom insuficijencijom bubrene funkcije koja je povezana s diureticima te osobito s diureticima Henleove petlje. Ne smije se primjenjivati metformin kada razine kreatinina u plazmi premašuju 15 mg/l (135 mikromola/l) kod muškaraca i 12 mg/l (110 mikromola/l) kod žena.
	Jodirano kontrastno sredstvo	U slučajevima dehidracije uzrokovane diureticima, postoji povećani rizik pojave akutne renalne insuficijencije, posebno kada se koriste visoke doze jodiranog kontrastnog sredstva. Rehidracija se treba obaviti prije primjene jodirane komponente.
	Kalcij (soli)	Rizik od povećanih razina kalcija zbog smanjene eliminacije kalcija urinom.
	Ciklosporin	Rizik od povećanih razina kreatinina bez promjene cirkulirajućih razina ciklosporina, čak i ako ne postoji deplecija vode i soli.
amlodipin	Atorvastatin, digoksin ili varfarin	U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije djelovao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.
	Takrolimus	Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje zajedno s amlodipinom. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, kod istovremene primjene s amlodipinom, potrebno je pratiti razinu takrolimusa u krvi i ako je potrebno prilagoditi dozu takrolimusa.
	Inhibitori ciljne molekule rapamicina u sisavaca (mTOR)	Inhibitori mTOR-a, kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus, supstrati su CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A. Uz istodobnu primjenu inhibitora mTOR-a amlodipin može povećati izloženost inhibitorima mTOR-a.
	Ciklosporin	Nisu provedena ispitivanja interakcija ciklosporina i amlodipina u zdravih dobrovoljaca ili drugim skupinama osim u bolesnika s transplantacijom bubrega u kojih je opaženo varijabilno povećanje najniže koncentracije (prosječno 0% - 40%) ciklosporina. Potrebno je razmotriti pačenje razina ciklosporina u bolesnika s transplantacijom bubrega koji primaju amlodipin te po potrebi, smanjiti dozu ciklosporina.
	Simvastatin	Istovremena primjena višekratnih doza 10 mg amlodipina s 80 mg simvastatina je dovelo do 77%-tnog povećanja izloženosti simvastatinu u usporedbi sa simvastatinom samim. Maksimalna doza simvastatina u bolesnika koji primaju terapiju amlodipinom iznosi 20 mg dnevno.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Uzimajući u obzir djelovanje pojedinih komponenti ove fiksne kombinacije na trudnoću i dojenje, ne preporučuje se primjena Triplixama tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Primjena Triplixama kontraindicirana je tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće

Primjena Triplixama nije preporučena tijekom dojenja. Potrebno je donijeti odluku da li prekinuti dojenje ili terapiju Triplixamom, uzimajući u obzir važnost ove terapije za majku.

Trudnoća

Perindopril:

Ne preporučuje se primjena ACE inhibitora u prvom tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.4). Primjena ACE inhibitora je kontraindicirana u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Epidemiološka ispitivanja teratogenosti kao posljedice izloženosti ACE inhibitorima u prvom tromjesečju trudnoće nisu donijela jasan zaključak, međutim, ne može se isključiti povišeni rizik. Osim u slučaju da je liječenje ACE inhibitorom neophodno, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju liječenje zamijeniti drugim antihipertenzivom kojem je utvrđen bolji sigurnosni profil u trudnoći. Ukoliko se utvrdi trudnoća, liječenje perindoprilom treba odmah obustaviti i po potrebi prijeći na liječenje alternativnim lijekom.

Poznato je da izloženost ACE inhibitoru tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva u čovjeka fetotoksičnost (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnoza, usporena osifikacija kostiju lubanje) i neonatalnu toksičnost (neonatalno zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3).

U slučaju izloženosti ACE inhibitoru u razdoblju od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, nužni su pregledi ultrazvukom radi procjene bubrežne funkcije i stanja lubanje.

Djecu čija je majka uzimala ACE inhibitore mora se pažljivo pratiti zbog hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Indapamid:

Nema podataka ili su podaci o primjeni indapamida u trudnoći ograničeni (manje od 300 trudnoća). Produljena izloženost tiazidu tijekom trećeg tromjesečja trudnoće može smanjiti volumen plazme kod majke, kao i uteroplacentalni protok krvi, što može uzrokovati fetoplacentalnu ishemiju i zaostajanje u rastu. Osim toga, zabilježeni su rijetki slučajevi hipoglikemije i trombocitopenije u novorođenčadi nakon njihovog izlaganja ACE inhibitorima blizu termina poroda.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Amlodipin:

Sigurnost primjene amlodipina u trudnica nije utvrđena.

U ispitivanjima na životinjama opažena je reproduktivna toksičnost kod visokih doza (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Primjena Triplixama nije preporučena tijekom dojenja.

Perindopril:

Budući da ne postoje podaci o primjeni perindoprila tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja te je poželjno liječenje započeti s lijekovima koji imaju ustanovljen bolji sigurnosni profil tijekom dojenja, osobito u novorođenčadi i nedonoščadi.

Indapamid:

Nedostaju podaci o izlučivanju indapamida/metabolita u majčinom mlijeku. Moguća je pojava preosjetljivosti na derivate sulfonamida i hipokalijemija. Ne može se isključiti rizik za novorođenčadi/dojenčadi.

Indapamid je srodan tiazidskim diureticima koji su povezani, tijekom dojenja, sa smanjenjem, pa čak i prestankom izlučivanja mlijeka.

Amlodipin:

Amlodipin se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče, i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3 do 7 %, uz maksimum od 15 %. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat.

Plodnost

Zajedničko za perindopril i indapamid:

Ispitivanje reproduktivne toksičnosti nije pokazalo utjecaja na plodnost mužjaka niti ženki štakora (vidjeti dio 5.3). Ne očekuje se utjecaj na plodnost u ljudi.

Amlodipin:

U nekih bolesnika liječenih s blokatorima kalcijevih kanala zabilježene su reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija. Klinički podaci u vezi potencijalnog učinka amlodipina na plodnost su nedostatni. U jednom ispitivanju na štakorima zabilježeni su neželjeni učinci na plodnost mužjaka (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Utjecaj Triplexama na sposobnost upravljanja motornim vozilima i strojevima nije ispitan.

Perindopril i indapamid ne utječu na sposobnost upravljanja motornim vozilima i strojevima, ali se kod pojedinih bolesnika mogu javiti reakcije povezane s niskim krvnim tlakom.

Amlodipin može imati mali ili umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ukoliko bolesnici pate od omaglice, glavobolje, iscrpljenosti, umora ili mučnine, njihova sposobnost reagiranja može biti smanjena.

Kao posljedica toga, sposobnost upravljanja vozilima ili rada na strojevima može biti smanjena. Preporučuje se oprez osobito na početku liječenja.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave s perindoprilom, indapamidom i amlodipinom u pojedinačnoj primjeni su: hipokalijemija, omaglica, glavobolja, parestezija, somnolencija, disgeuzija, poremećaji vida, diplopija, tinitus, vrtoglavica, palpitacije, crvenilo uz osjećaj vrućine, hipotenzija (i učinci koji su posljedica hipotenzije), kašalj, dispneja, poremećaji probave (bolovi u abdomenu, konstipacija, proljev, dispepsija, mučnina, povraćanje, promjena navike pražnjenja crijeva), svrbež, osip, makulopapularni osip, grčevi mišića, oticanje gležnjeva, astenija, edemi i umor.

Tablični prikaz nuspojava

Niže su navedene nuspojave uočene pri liječenju perindoprilom, indapamidom ili amlodipinom koje su prema učestalosti klasificirane na sljedeći način:

Vrlo česte: ($\geq 1/10$); česte: ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje česte: ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetke: ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetke: ($< 1/10\ 000$); nepoznate (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka)

MEDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost		
		Perindopril	Indapamid	Amlodipin
Infekcije i infestacije	Rinitis	Vrlo rijetko		Manje često
Endokrini poremećaji	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)	Rijetko	-	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Eozinofilija	Manje često*	-	-
	Agranulocitiza (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	

	Aplastična anemija	-	Vrlo rijetko	
	Pancitopenija	Vrlo rijetko	-	-
	Leukopenija (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Neutropenija (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	-	-
	Hemolitička anemija	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	-
	Trombocitopenija (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	Prosjetljivost	-	Manje često	Vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipoglikemija (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	Manje često*	-	-
	Hiperkalijemija, koja je reverzibilna nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4)	Manje često*	-	-
	Hiponatrijemija (vidjeti dio 4.4)	Manje često*	Manje često	
	Hipokloremija	-	Rijetko	-
	Hipomagnezijemija	-	Rijetko	-
	Hiperglikemija	-	-	Vrlo rijetko
	Hiperkalcemija	-	Vrlo rijetko	-
	Hipokalijemija	-	Često	-
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	-	-	Manje često
	Poremećaji raspoloženja (uključujući anksioznost)	Manje često	-	Manje često
	Depresija	Manje često	-	Manje često
	Poremećaji sna	Manje često	-	-
	Konfuzno stanje	Vrlo rijetko	-	Rijetko
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica	Često	-	Često
	Glavobolja	Često	Rijetko	Često
	Parestezija	Često	Rijetko	Manje često
	Somnolencija	Manje često*	-	Često
	Hipoestezija	-	-	Manje često
	Disgeuzija	Često	-	Manje često
	Tremor	-	-	Manje često
	Sinkopa	Manje često*	Nepoznato	Manje često
	Hipertonija	-	-	Vrlo rijetko
	Neuropatija periferna	-	-	Vrlo rijetko
	Ekstrapiramidalni poremećaj (ekstrapiramidalni sindrom)	-	-	Nepoznato
	Moždani udar, potencijalno kao posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	-	-
U slučaju insuficijencije jetre, postoji mogućnost pojave hepatičke encefalopatije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)	-	Nepoznato	-	
Poremećaji oka	Oštećenje vida	Često	Nepoznato	Često
	Akutni glaukom zatvorenog kuta	-	Nepoznato	-
	Efuzija žilnice	-	Nepoznato	-
	Diplopija	-	-	Često
	Miopija	-	Nepoznato	-
	Vid zamućen	-	Nepoznato	-
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	Često	-	Manje često
	Vrtoglavica	Često	Rijetko	-
Srčani poremećaji	Palpitacije	Manje često*	-	Često
	Tahikardija	Manje često*	-	-

	Angina pectoris (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	-	-
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atrijsa)	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	Manje često
	Infarkt miokarda, potencijalno kao posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4.)	Vrlo rijetko	-	Vrlo rijetko
	<i>Torsade de pointes</i> (potencijalno s fatalnim ishodom) (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5)	-	Nepoznato	-
Krvožilni poremećaji	Crvenilo uz osjećaj vrućine	Rijetko*	-	Često
	Hipotenzija (i učinci koji su posljedica hipotenzije) (vidjeti dio 4.4)	Često	Vrlo rijetko	Manje često
	Vaskulitis	Manje često*	-	Vrlo rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Kašalj (vidjeti dio 4.4)	Često	-	Manje često
	Dispneja	Često	-	Često
	Bronhospazam	Manje često	-	-
	Eozinofilna pneumonija	Vrlo rijetko	-	-
Poremećaji probavnog sustava	Bolovi u abdomenu	Često	-	Često
	Konstipacija	Često	Rijetko	Često
	Proljev	Često	-	Često
	Dispepsija	Često	-	Često
	Mučnina	Često	Rijetko	Često
	Povraćanje	Često	Manje često	Manje često
	Suhoća usta	Manje često	Rijetko	Manje često
	Poremećaji pražnjenja crijeva	-	-	Često
	Hiperplazija gingive	-	-	Vrlo rijetko
	Pankreatitis	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji jetre i žuči	Gastritis	-	-	Vrlo rijetko
	Hepatitis (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	Nepoznato	Vrlo rijetko
	Žutica	-	-	Vrlo rijetko
	Poremećena funkcije jetre	-	Vrlo rijetko	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Često	-	Manje često
	Osip	Često	-	Manje često
	Osip, makulopapulozni		Često	-
	Urtikarija (vidjeti dio 4.4)	Manje često	Vrlo rijetko	Manje često
	Angioedem (vidjeti dio 4.4)	Manje često	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Alopecija	-	-	Manje često
	Purpura	-	Manje često	Manje često
	Promjene boje kože	-	-	Manje često
	Hiperhidroza	Manje često	-	Manje često
	Egzantem	-	-	Manje često
	Reakcije fotosenzitivnosti	Manje često*	Nepoznato (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko
	Pogoršanje psorijaze	Rijetko	-	-
	Pemfigus	Manje često*	-	-
	Multiformni eritem	Vrlo rijetko	-	Vrlo rijetko
	Stevens-Johnsonov sindrom	-	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Eksfolijativni dermatitis	-	-	Vrlo rijetko
	Toksična epidermalna nekroliza	-	Vrlo rijetko	Nepoznato
Quinckeov edem	-	-	Vrlo rijetko	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Spazam u mišićima	Često	Nepoznato	Često
	Oticanje gležnjeva	-	-	Često
	Artralgija	Manje često*	-	Manje često
	Slabost mišića	-	Nepoznato	

	Mijalgija	Manje često*	Nepoznato	Manje često
	Rabdomioliza	-	Nepoznato	-
	Bolovi u leđima	-	-	Manje često
	Moguće pogoršanje postojećeg sistemskog eritematoznog lupusa	-	Nepoznato	-
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Poremećaji mokrenja	-	-	Manje često
	Noćno mokrenje,	-	-	Manje često
	Polakiurija	-	-	Manje često
	Anurija/oligurija	Rijetko*	-	-
	Akutno zatajenje bubrega	Rijetko	-	-
	Zatajivanje bubrega	Manje često	Vrlo rijetko	-
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Eretilna disfunkcija	Manje često	Manje često	Manje često
	Ginekomastija	-	-	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija	Često	-	Često
	Umor	-	Rijetko	Često
	Edem	-	-	Vrlo često
	Bolovi u prsima	Manje često*	-	Manje često
	Bol	-	-	Manje često
	Slabost	Manje često*	-	Manje često
	Periferni edemi	Manje često*	-	-
	Pireksija	Manje često*	-	-
Pretrage	Povišenje tjelesne težine	-	-	Manje često
	Smanjenje tjelesne težine	-	-	Manje često
	Porast vrijednosti ureje u krvi	Manje često*	-	-
	Porast vrijednosti kreatinina u krvi	Manje često*	-	-
	Povišene vrijednosti bilirubina u krvi	Rijetko	-	-
	Povišene vrijednosti jetrenih enzima	Rijetko	Nepoznato	Vrlo rijetko
	Smanjenje vrijednosti hemoglobina i hematokrita (vidjeti dio 4.4)	Vrlo rijetko	-	-
	Produljen QT interval u elektrokardiogramu (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)	-	Nepoznato	-
	Povišene razine glukoze u krvi	-	Nepoznato	-
	Povišene razine mokraćne kiseline u krvi	-	Nepoznato	-
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Padovi	Manje često*	-	-

* Učestalost izračunata iz kliničkih ispitivanja za nuspojave zabilježene iz spontanijh prijava

Opis odabranih nuspojava

Tijekom ispitivanja faze II i III u kojima su uspoređeni indapamid u dozi od 1,5 mg i 2,5 mg, analiza razine kalija u plazmi pokazala je učinak indapamida ovisan o dozi:

- Indapamid u dozi od 1,5 mg: Kalij u plazmi < 3,4 mmol/l zabilježen je u 10 % bolesnika, a < 3,2 mmol/l u 4 % bolesnika nakon 4 do 6 tjedana liječenja. Nakon 12 tjedana liječenja srednja vrijednost pada razine kalija u plazmi iznosila je 0,23 mmol/l.
- Indapamid u dozi od 2,5 mg: Kalij u plazmi < 3,4 mmol/l zabilježen je u 25 % bolesnika, a < 3,2 mmol/l u 10 % bolesnika nakon 4 do 6 tjedana liječenja. Nakon 12 tjedana liječenja srednja vrijednost pada razine kalija u plazmi iznosila je 0,41 mmol/l.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema podataka o predoziranju s Triplixamom u ljudi.

Za fiksnu kombinaciju perindoprila i indapamida

Simptomi

Najčešća nuspojava kod predoziranja je hipotenzija, koju ponekad prati mučnina, povraćanje, grčevi, omaglica, pospanost, mentalna konfuzija, oligurija koja može napredovati u anuriju (zbog hipovolemije). Može doći do poremećaja vode i elektrolita (niska razina natrija, niska razina kalija).

Liječenje

Prve mjere koje se moraju poduzeti sastoje se od brzog eliminiranja progutanog lijeka ispiranjem želuca i/ili primjenom aktivnog ugljena, a zatim od nadoknade tekućine i elektrolita u specijaliziranom centru dok se ne vrate u normalu.

Ako se razvije izrazita hipotenzija, bolesnika treba postaviti u ležeći položaj sa spuštrenom glavom. Ako je potrebno, može se intravenski dati fiziološka otopina ili primijeniti neka druga mjera za povećanje volumena.

Perindoprilat, djelatni oblik perindoprila, moguće je dijalizirati (vidjeti dio 5.2).

Za amlodipin

Ograničeni su podaci o namjernom predoziranju amlodipinom.

Simptomi

Postojeći podaci sugeriraju da bi opsežno predoziranje moglo izazvati prekomjernu perifernu vazodilataciju s posljedičnim refleksnom tahikardijom. Zabilježeni su slučajevi značajne i vjerojatno prolongirane sustavne hipotenzije koji su doveli do šoka sa smrtnim ishodom.

Prijavljeni su rijetki slučajevi nekardiogenog plućnog edema kao posljedice predoziranja amlodipinom, koji se može manifestirati s odgođenim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtijevati respiratornu potporu. Rano uvedene mjere oživljavanja (uključujući preopterećenje tekućinom) radi održavanja perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti precipitirajući čimbenici.

Liječenje

Klinički značajna hipotenzija zbog predoziranja amlodipinom zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu uključujući učestalo nadziranje srčane i respiratorne funkcije, elevaciju ekstremiteta, kao i nadzor cirkulirajućeg volumena i volumena izlučenog urina.

Primjena vazokonstriktora, ukoliko nije kontraindicirana, može pomoći u očuvanju krvožilnog tonusa i krvnog tlaka. Intravensko davanje kalcijevog glukonata može biti korisno za poništavanje učinka blokade kalcijevih kanala.

U pojedinim slučajevima je u liječenju predoziranja korisno ispiranje želuca. U zdravih dobrovoljaca upotreba medicinskog ugljena do 2 sata nakon administracije amlodipina u dozi od 10 mg usporava njegovu apsorpciju. S obzirom da je amlodipin u velikoj mjeri vezan za proteine plazme, nije vjerojatno da će dijaliza biti korisna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ACE inhibitori, kombinacije. ACE inhibitori, blokatori kalcijevih kanala i diuretici. ATK oznaka: C09BX01

Triplixam je kombinacija triju antihipertenzivnih lijekova s komplementarnim mehanizmima djelovanja za kontrolu krvnog tlaka u bolesnika s hipertenzijom. Sol perindoprilarginin je inhibitor konvertaze

angiotenzina, indapamid, klorosulfamoidni diuretik, a amlodipin je inhibitor dotoka kalcijevih iona dihidropiridinske skupine.

Farmakološka svojstva Triplixama izvedena su iz onih od svake komponente zasebno. Dodatno, fiksna kombinacija perindoprila i indapamida daje dodatno sinergistički antihipertenzivni učinak obiju komponenata.

Mehanizam djelovanja

Perindopril:

Perindopril je inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitor) koji konvertira angiotenzin I u angiotenzin II, tvar za vazokonstrikciju; nadalje, enzim stimulira izlučivanje aldosterona iz adrenalnog korteksa te stimulira raspadanje bradikinina, tvari s vazodilatacijskim djelovanjem, u inaktivne heptapeptide.

Ovo rezultira:

- smanjenjem izlučivanja aldosterona,
- povećanjem aktivnosti renina u plazmi jer aldosteron više ne aktivira negativnu povratnu spregu,
- smanjenjem ukupnog perifernog otpora s prvenstvenim djelovanjem na vaskularni sustav u mišiću i bubregu, bez popratnog zadržavanja soli i vode ili refleksne tahikardije, kod kroničnog liječenja.

Antihipertenzivni učinak perindoprila postoji također u bolesnika s niskom i normalnom koncentracijom renina.

Perindopril djeluje putem svog aktivnog metabolita perindoprilata. Drugi metaboliti nisu aktivni.

Perindopril smanjuje rad srca:

- vazodilatacijskim učinkom na vene, vjerojatno uzrokovanim promjenama u metabolizmu prostaglandina: smanjenje volumnog opterećenja,
- smanjenjem ukupnog perifernog otpora: smanjenje tlačnog opterećenja.

Ispitivanja provedena u bolesnika s insuficijencijom srca pokazala su:

- smanjenje tlakova punjenja lijeve i desne klijetke,
- smanjenje ukupnog perifernog vaskularnog otpora,
- povećanje minutnog volumena srca i poboljšanje srčanog indeksa,
- povećanje regionalnog protoka krvi u mišiću.

Poboljšanje je zapaženo i u testu opterećenja.

Indapamid:

Indapamid je derivat sulfonamida s indolskim prstenom, farmakološki srodan skupini tiazidnih diuretika. Indapamid inhibira reapsorpciju natrija u segmentu kortikalnog razrjeđenja. On povećava izlučivanje natrija i klorida u urinu i, u manjoj mjeri, izlučivanje kalija i magnezija, čime povećava količinu urina i ima antihipertenzivno djelovanje.

Amlodipin:

Amlodipin je inhibitor dotoka kalcijevih iona dihidropiridinske grupe (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona) i inhibira transmembranski dotok kalcijevih iona u srčani mišić i glatke mišiće krvnih žila.

Farmakodinamički učinci

Perindopril/indapamid:

U hipertenzivnih bolesnika bez obzira na dob, fiksna kombinacija perindoprila i indapamida pokazuje antihipertenzivni učinak ovisan o dozi na dijastolički i sistolički arterijski tlak u ležećem i stojećem položaju. Kliničkim je ispitivanjima utvrđeno da istodobna primjena perindoprila i indapamida izaziva sinergistički antihipertenzivni učinak u odnosu na primjenu svakog lijeka u monoterapiji.

Perindopril:

Perindopril djeluje pri svim stupnjevima hipertenzije: blagoj, umjerenoj i teškoj. Snižava sistolički i dijastolički arterijski tlak u ležećem i stojećem položaju.

Antihipertenzivna aktivnost nakon pojedinačne doze maksimalna je između 4 i 6 sati i održava se preko 24 sata.

Na kraju 24-satnog razdoblja postoji visoki stupanj rezidualne blokade konvertaze angiotenzina od oko 80%. U bolesnika koji reagiraju na liječenje normalizacija arterijskog tlaka postiže se tijekom prvoga mjeseca i održava bez tahifilaksije.

Ustezanje liječenja nema povratni (*rebound*) učinak na hipertenziju.

Perindopril ima vazodilatatorna svojstva i obnavlja elastičnost glavnih arterijskih stabala, ispravlja histomorfometričke promjene u otpornim arterijama i dovodi do smanjenja hipertrofije lijeve klijetke.

U slučaju potrebe dodatak tiazidnog diuretika djeluje aditivno sinergistički.

Kombinacija inhibitora konvertaze angiotenzina s tiazidnim diuretikom smanjuje rizik od hipokalijemije povezane s primjenom samog diuretika.

Indapamid:

Indapamid u monoterapiji ima antihipertenzivni učinak koji traje 24 sata. Ovaj se učinak javlja kod doza pri kojima je diuretički učinak minimalan.

Njegov je antihipertenzivni učinak proporcionalan poboljšanju rastezljivosti arterija i smanjenju ukupnog i arteriolarnog perifernog žilnog otpora.

Indapamid smanjuje hipertrofiju lijeve klijetke.

Kad se prekorači doza tiazidnog ili tiazidima srodnog diuretika, antihipertenzivni učinak se dalje ne povećava, ali se pojačavaju nuspojave. Ako liječenje nije učinkovito, ne treba povećavati dozu.

Osim toga, dokazano je da indapamid u hipertenzivnih bolesnika kratkoročno, srednjoročno ni dugoročno:

- nema učinak na metabolizam masti: triglicerida, LDL-kolesterola i HDL-kolesterola,
- nema učinak na metabolizam ugljikohidrata čak ni u dijabetičkih bolesnika s hipertenzijom.

Amlodipin:

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na izravnom učinku opuštanja glatkih mišića krvnih žila. Točan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu nije u potpunosti utvrđen, međutim, amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje na sljedeća dva načina:

Amlodipin širi periferne arteriole i time smanjuje ukupan periferni otpor (tlačno opterećenje). Kako srčana frekvencija ostaje stabilna, odterećenje srca smanjuje potrošnju energije u miokardu i potrebe za kisikom.

Mehanizam djelovanja amlodipina također vjerojatno uključuje širenje glavnih koronarnih arterija i arteriola, kako u normalnim tako i u ishemijskim područjima. Širenjem se povećava oslobađanje kisika u miokardu u bolesnika sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova ili varijantna angina).

U bolesnika s hipertenzijom jedna doza na dan osigurava klinički značajno sniženje krvnog tlaka i u ležećem i u uspravnom položaju tijekom 24-satnog razdoblja. Zbog polagana nastupa djelovanja, terapija amlodipinom nije praćena akutnom hipotenzijom.

Amlodipin nije povezan s nikakvim nepoželjnim metaboličkim učincima ili promjenama lipida plazme, pa je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinci Triplixama na morbiditet i mortalitet nisu istraženi.

Perindopril/indapamid:

PICXEL, multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, aktivno kontrolirano ispitivanje utvrdilo je na ehokardiografiji učinak kombinacije perindopрила/indapamida na LVH (hipertrofija lijevog ventrikula) u odnosu na monoterapiju enalaprilom.

U PICXEL, hipertenzivni bolesnici s LVH (definiran kao maseni indeks lijevog ventrikula (LVMI) > 120 g/m² u muškaraca i > 100 g/m² u žena) bili su randomizirani za perindopril tert-butilamin od 2 mg (ekvivalentan 2,5 mg perindopril-argininu)/indapamid 0,625 mg ili za enalapril 10 mg jednom dnevno za liječenje tijekom jedne godine. Doza je prilagođena prema kontroli krvnog tlaka, do 8 mg perindopril tert-butilamina (ekvivalentno 10 mg perindopril-arginina) i 2,5 mg indapamida ili 40 mg enalapрила jednom

dnevno. Samo je 34% ispitanika ostalo na terapiji s 2 mg perindopril tert-butilaminom (ekvivalentno 2,5 mg perindopril arginina)/indapamid 0,625mg (u odnosu na 20% s 10 mg enalapila).

Na kraju liječenja, LVMI se značajno više smanjio u skupine liječene s perindoprilom/indapamidom (-10,1 g/m²) nego u skupini liječenoj enalaprilom (-1,1 g/m²) u cijeloj randomiziranoj populaciji bolesnika. Razlika između skupina u promjeni LVMI bila je -8,3 (95% CI [-11,5; -5,0], p < 0,0001).

Bolji učinak na LVMI postignut je s višom dozom perindopril/indapamida od perindopri/indapamida 2,5mg/0,625mg i perindopri/indapamida 5mg/1,25mg.

Vežano za vrijednosti krvnog tlaka, procijenjena razlika srednje vrijednosti između skupina bila je -5,8 mmHg (95% CI [-7,9; -3,7], p < 0,0001) za sistolički tlak te -2,3 (95% CI [-3,6; -0,9], p = 0,0004) za dijastolički tlak sa prednošću kombinacije perindopril/indapamid.

ADVANCE, multicentrično, međunarodno, randomizirano, 2x2 faktorijsko ispitivanje, imalo je za cilj odrediti korist sniženja krvnog tlaka s fiksnom kombinacijom perindopril/indapamid u usporedbi s placebom koji je nadodan na postojeću standardnu terapiju (dvostruko slijepa usporedba) kao i usporediti intenzivirano liječenje razine glukoze (ciljni HbA1c 6,5% ili manje) temeljeno na liječenju gliklazidom MR sa standardnim liječenjem razine glukoze (prospektivno, randomizirano, otvoreno ispitivanje sa maskiranom evaluacijom) na velike makrovaskularne i mikrovaskularne događaje u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2.

Primarni ishod je sastavljen od velikih makrovaskularnih (kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda, nefatalni moždani udar) i mikrovaskularnih (pojava nove ili pogoršanje postojeće nefropatije i bolesti oka) događaja.

U ADVANCE je bilo uključeno ukupno 11 140 bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (srednje vrijednosti: dob 66 godina, ITM 28 kg/m², trajanje šećerne bolesti 8 godina, HbA1c 7,5%, SKT/DKT 145/81 mmHg). 83% uključenih bolesnika je imalo hipertenziju, 32% je imalo u povijesti makrovaskularne, a 10% mikrovaskularne bolesti, dok je 27% imalo mikroalbuminuriju. Primjena istodobne terapije je obuhvatila lijekove za snižavanje krvnog tlaka (75%), lijekove za snižavanje lipida (35%, većinom statini 28%), aspirin ili druge antikoagulate (47%).

Nakon 6 tjedana otvorenog perioda uključivanja u kojem su bolesnici primali perindopril/indapamid i uobičajen lijek za kontrolu razine glukoze, ispitanici su randomizirani ili za nastavak liječenja s placebom (n=5 571) ili za nastavak liječenja kombinacijom perindopril/indapamid (n=5 569).

Nakon prosječnog vremena praćenja (4,3 godine) liječenje s kombinacijom perindopril/indapamid je rezultiralo značajnim smanjenjem relativnog rizika primarnog ishoda za 9% (95%CI [0,828;0,996], p=0,041). Ova korist je vođena značajnim smanjenjem relativnog rizika ukupne smrtnosti za 14% (95% CI [0,75; 0,98], p=0,025), značajnim smanjenjem relativnog rizika kardiovaskularne smrti za 18% (95% CI [0,68; 0,98], p=0,027), te značajnim smanjenjem relativnog rizika ukupnih bubrežnih događaja (95% CI [0,74; 0,86], p<0,001) u grupi liječenoj kombinacijom perindopril/indapamid u usporedbi s placebom.

U podgrupi bolesnika s hipertenzijom relativni rizik kombiniranih makrovaskularnih i mikrovaskularnih događaja je smanjen za 9% (95% CI [0,82; 1,00], p=0,052) u grupi liječenoj kombinacijom perindopril/indapamid u usporedbi s placebom.

Također je u grupi liječenoj kombinacijom perindopril/indapamid u usporedbi s placebom značajno smanjen relativni rizik ukupne smrtnosti za 16% (95% CI [0,73; 0,97], p=0,019), relativni rizik kardiovaskularne smrti za 20% (95%CI [0,66; 0,97], p=0,023) i relativni rizik ukupnih bubrežnih događaja za 20% (95% CI [0,73; 0,87], p<0,001).

Koristi zabilježene zbog primjene lijekova za sniženje krvnog tlaka su neovisne od onih primjećanih zbog intenzivne kontrole razine glukoze.

Amlodipin:

Randomizirano, dvostruko-slijepo ispitivanje morbiditeta i mortaliteta pod nazivom Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) provedeno je s ciljem usporedbe novijih lijekova: amlodipin 2,5 - 10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril 10 - 40 mg/dan (ACE inhibitor) kao terapija prve linije s tiazidskim diuretikom, klortalidonom u dozi 12,5 - 25 mg/dan u liječenju blage do umjerene hipertenzije. Ukupno je randomizirano 33 357 bolesnika s hipertenzijom, starijih od 55 godina, koji su praćeni u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni čimbenik rizika koronarne bolesti srca uključujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (>6 mjeseci prije uključivanja) ili dokumentiranu drugu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (ukupno 51,5%), šećernu

bolest tipa II (36,1%), HDL kolesterol <35 mg/dl (11,6%), elektrokardiogramom ili ehokardiogramom dijagnosticiranu hipertrofiju lijevog ventrikula (20,9%), aktivno pušenje (21,9%).

Primarna mjera ishoda bila je sastavljena od fatalne koronarne bolesti srca ili ne-fatalnog infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu između terapije koja se temeljila na amlodipinu i terapije koja se temeljila na klortalidonu: RR 0,98 (95% CI [0,90-1,07] p=0,65). Među sekundarnim ishodima, incidencija zatajivanja srca (komponenta udruženog kardiovaskularnog cilja ispitivanja), bila je značajno viša u skupini liječenoj amlodipinom u usporedbi s klortalidonskom grupom (10,2% prema 7,7% RR 1,38, (95% CI [1,25-1,52] p<0,001)). Ipak, nije bilo značajnije razlike u smrtnosti zbog svih uzoraka između amlodipinske i klortalidonske skupine, RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

Podaci iz kliničkih ispitivanja dvostruke blokade renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS):

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) i VA NEPHRON-D (eng. The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalemije, akutne ozljede bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija:

Nema dostupnih podataka o primjeni Triplixama u djece.

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja Triplixama u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju hipertenzije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Triplixam:

Istodobna primjena perindopril/indapamida i amlodipina ne mijenja njihova farmakokinetička svojstva u odnosu na njihovu odvojenu primjenu

Perindopril:

Absorpcija i bioraspoloživost

Perindopril se nakon peroralne primjene brzo apsorbira, a vršna se koncentracija postiže za 1 sat (perindopril je prolijek a perindoprilat aktivni metabolit). Poluvrijeme eliminacije perindopрила iz plazme iznosi 1 sat. Budući da se uzimanjem hrane smanjuje pretvorba u perindoprilat, a time i bioraspoloživost, perindoprilarginin treba peroralno uzimati u jednokratnoj dnevnoj dozi, ujutro prije jela.

Distribucija

Volumen distribucije nevezanog perindoprilata iznosi oko 0,2 l/kg. Vežanje na proteine plazme iznosi 20%, uglavnom na konvertazu angiotenzina, ali je ovisno o koncentraciji.

Biotransformacija

Perindopril je prolijek. Oko 27% ukupne količine primijenjenog perindoprila dospijeva u krvotok u obliku aktivnog metabolita, perindoprilata. Osim aktivnog perindoprilata, iz perindoprila nastaje još pet metabolita koji nisu aktivni. Vršna koncentracija perindoprilata u plazmi postiže se unutar 3 do 4 sata.

Eliminacija

Perindoprilat se eliminira u urin, a poluvrijeme eliminacije nevezane frakcije je oko 17 sati, pa se stanje dinamičke ravnoteže postiže unutar 4 dana.

Linearnost/nelinearnost

Dokazana je linearna povezanost između doze perindoprila i njegove izloženosti u plazmi.

Posebne populacije

- *Starije osobe*: Eliminacija perindoprilata je sporija u starijih osoba i bolesnika sa zatajivanjem srca ili bubrega.
- *Bolesnici s oštećenjem bubrega*: U bolesnika s insuficijencijom bubrega poželjno je prilagođavanje doze, ovisno o stupnju insuficijencije (klirens kreatinina).
- *U slučaju dijalize*: klirens perindoprilata pri dijalizi iznosi 70 ml/min.
- *U bolesnika sa cirozom*: Farmakokinetika perindoprila promijenjena je u bolesnika sa cirozom: jetreni klirens prolijeka je prepolovljen. No količina nastalog perindoprilata se ne smanjuje te dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4).

Indapamid:

Apsorpcija

Indapamid se brzo i u potpunosti apsorbira iz probavnog sustava.

Vršna koncentracija u plazmi u ljudi postiže se približno jedan sat nakon oralne primjene lijeka.

Distribucija

Vežanje na proteine plazme iznosi 79%.

Metabolizam i eliminacija

Poluvrijeme eliminacije je između 14 i 24 sata (prosječno 18 sati). Ponovljena primjena ne dovodi do nakupljanja.

Izlučuje se prvenstveno putem mokraće (70% doze) i stolice (22%) u obliku inaktivnih metabolita.

Posebne populacije

Farmakokinetika je nepromijenjena u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom.

Amlodipin:

Apsorpcija i bioraspoloživost

Nakon peroralne primjene terapijske doze, amlodipin se dobro apsorbira, uz vršne razine u krvi 6 do 12 sati nakon doziranja. Procijenjena apsolutna biološka raspoloživost iznosi između 64% i 80%.

Hrana ne utječe na bioraspoloživost lijeka.

Distribucija

Volumen raspodjele iznosi otprilike 21 l/kg. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je oko 97,5 % cirkulirajućeg amlodipina vezano uz proteine plazme.

Metabolizam

Amlodipin se u velikoj mjeri metabolizira u jetri u inaktivne metabolite, dok se 10% djelatne tvari i 60% metabolita izlučuje putem mokraće.

Eliminacija

Terminalno poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi oko 35-50 sati i sukladno je s doziranjem jednom na dan.

Posebne populacije

- Primjena u starijih osoba: vrijeme potrebno da se postignu vršne koncentracije amlodipina u plazmi slično je u starijih i mlađih osoba. U starijih se bolesnika klirens amlodipina smanjuje, a to uzrokuje povećanje AUC (površina ispod krivulje) i poluvrijeme eliminacije. Preporučeno doziranje je jednako kod starijih osoba, iako se pažljivo treba povisivati doza. Zabilježeno povećanje AUC i poluvremena eliminacije u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca bilo je prema očekivanju za dob ispitivane skupine bolesnika.
- Primjena u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre: Dostupni su vrlo ograničeni klinički podaci koji se odnose na primjenu amlodipina u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju snižen klirens amlodipina, što rezultira produljenim poluvremenom eliminacije i porastom AUC od približno 40-60%.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Perindopril:

Ispitivanja kronične toksičnosti pri peroralnoj primjeni (štakori i majmuni) pokazala su da je ciljni organ bubreg, a njegova oštećenja reverzibilna.

Nije uočena mutagenost u ispitivanjima *in vitro* i *in vivo*.

Ispitivanja reproduksijske toksičnosti (štakori, miševi, kunići i majmuni) nisu uputila ni na kakav znak embriotoksičnosti ni teratogenosti. No, pokazalo se da su inhibitori konvertaze angiotenzina, kao skupina, imali neželjenih učinaka na kasni fetalni razvoj, uzrokujući smrt ploda i prirodene promjene u glodavaca i kunića: uočena su oštećenja u bubregu i povećana perinatalna i postnatalna smrtnost. Nije bilo štetnog utjecaja na plodnost mužjaka niti ženke štakora.

Dugoročnim ispitivanjima nisu uočeni znaci kancerogenosti u štakora ni u miševa.

Indapamid:

Najveće doze koje su peroralno davane životinjama raznih vrsta (40 do 8 000 puta veće od terapijskih doza) pokazale su pojačano diuretsko djelovanje indapamida. Glavni simptomi trovanja u ispitivanjima akutne toksičnosti indapamida primijenjenog intravenski ili intraperitonealno bili su povezani s farmakološkim učincima indapamida, npr. javila se bradipneja i periferna vazodilatacija.

Indapamid nije pokazao mutagena i kancerogena svojstva u ispitivanjima.

Ispitivanja reproduksijske toksičnosti nisu pokazale nikakav embriotoksični ili teratogeni učinak u štakora, miševa i kunića.

Nije bilo štetnog utjecaja na plodnost mužjaka niti ženke štakora.

Perindopril/indapamid:

Kombinacija perindopril/indapamid ima lagano povećanu toksičnost od njegovih pojedinačnih komponenata. Čini se da u štakora nisu pojačani učinci na bubregu. Međutim, kombinacija lijekova stvara gastro-intestinalnu toksičnost kod psa, a toksičan učinak na majku povećava se kod štakora (u usporedbi s perindoprilom).

No, ove su nuspojave zabilježene pri dozama koje su mnogo veće od primjenjivanih terapijskih doza.

Pretkliničkim ispitivanjima perindopriila i indapamida pojedinačno nije uočen genotoksični, kancerogeni ili teratogeni potencijal.

Amlodipin:

Reproduktivna ispitivanja na štakorima i miševima pokazala su odgođeno vrijeme okota, produljen porod kao i smanjenje broja preživjelih plodova pri dozama otprilike 50 puta veća od maksimalne preporučene doze za čovjeka u mg/kg.

Nije bilo učinka na plodnost štakora tretiranih s amlodipinom (mužjaci tijekom 64 dana i ženke tijekom 14 dana prije parenja) s dozama do 10 mg/kg/dan (8 puta* više od maksimalne preporučene doze za čovjeka od 10 mg, izračun na bazi mg/m²). U drugom ispitivanju na štakorima, mužjaci su tretirani s amlodipinbesilatom tijekom 30 dana dozom koja je usporediva s ljuskom dozom, izračun na bazi mg/kg

rezultati su pokazali smanjenje koncentracije folikul-stimulirajućeg hormona i testosterona, smanjenje gustoće sperme, kao i smanjenje broja zrelih spermija i Sertolijevih stanica.

Ispitivanje na štakorima i miševima koji su tretirani s amlodipinom u hrani tijekom 2 godine, čije koncentracije su izračunate da osiguraju dnevnu dozu od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu pokazala karcinogenosti. Najviša doza (za miša slična, te za štakora 2 puta veća od maksimalne preporučene terapijske doze od 10 mg na bazi mg/m²) je bila blizu maksimalne podnošljive doze za miševе ali ne i za štakore.

Ispitivanja mutagenosti nisu pokazala djelovanje lijeka na gene ili kromosome.

* bazirano na težini bolesnika od 50 kg

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

Smjesa kalcijevog karbonata i škroba: kalcijev karbonat 90%, kukuruzni škrob, prethodno geliran 10% celuloza, mikrokristalična (E460), karmelozanatrij, umrežena (E468), magnezijev stearat (E572), silicijev dioksid, koloidni, bezvodni, škrob, prethodno geliran

Film ovojnica:

glicerol (E422), hipromeloza 6mPa.s (E464), makrogol 6000, magnezijev stearat (E572), titanijev dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Za spremnik s 28 ili 30 filmom obloženih tableta, rok valjanosti nakon otvaranja pakiranja iznosi 30 dana. Za spremnik sa 100 filmom obloženih tableta, rok valjanosti nakon otvaranja pakiranja iznosi 100 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne mjere pri čuvanju.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

10, 28 ili 30 filmom obloženih tableta u bijelom polipropilenskom spremniku za tablete opremljenom usporivačem protoka od polietilena niske gustoće te zatvaračem od polietilena niske gustoće sa sredstvom za sušenje

100 filmom obloženih tableta u bijelom spremniku za tablete od polietilena visoke gustoće opremljenom polipropilenskim zatvaračem sa sredstvom za sušenje.

Kutija s 10, 28, 30, 60 (2 spremnika za tablete s 30 tableta), 84 (3 spremnika za tablete s 28 tableta), 90 (3 spremnika za tablete s 30 tableta), 100, 120 (4 spremnika za tablete s 30 tableta), 500 tableta (5 spremnika za tablete sa 100 tableta).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Servier Pharma d.o.o.
Ulica Grge Tuškana 37
10000 Zagreb
Hrvatska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg filmom obložene tablete: HR-H-385858036
Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg filmom obložene tablete: HR-H-175417914
Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg filmom obložene tablete: HR-H-919762076
Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg filmom obložene tablete: HR-H-826085198

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

24.11.2014./15.04.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

05.05.2023.