МИНЗДРАВ РОССИИ
190522
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Трипликсам®

Регистрационный номер: ЛП-003905

Торговое название препарата: Трипликсам®

Международное непатентованное или группировочное наименование: амлодипин + индапамид + периндоприл

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав (на 1 таблетку):

Действующие вещества:

5 мг + 1,25 мг + 5 мг: амлодипина безилат (соответствует амлодипина) 6,935 мг (5,0 мг), индапамид 1,25 мг, периндоприла аргинин 5,0 мг.

10 мг + 1,25 мг + 5 мг: амлодипина безилат (соответствует амлодипина) 13,87 мг (10,0 мг), индапамид 1,25 мг, периндоприла аргинин 5,0 мг.

5 мг + 2,5 мг + 10 мг: амлодипина безилат (соответствует амлодипина) 6,935 мг (5,0 мг), индапамид 2,5 мг, периндоприла аргинин 10,0 мг.

10 мг + 2,5 мг + 10 мг: амлодипина безилат (соответствует амлодипина) 13,87 мг (10,0 мг), индапамид 2,5 мг, периндоприла аргинин 10,0 мг.

Вспомогательные вещества: кальция карбонат + крахмал кукурузный прежелатинизированный, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный, крахмал прежелатинизированный.

Пленочная оболочка: глицерол, гипромеллоза, макрогол-6000, магния стеарат, титана диоксид.

ОПИСАНИЕ

5 мг + 1,25 мг + 5 мг: продолговатые двояковыпуклые таблетки белого цвета, с гравировкой 2 на одной стороне и логотипом компании – на другой.

10 мг + 1,25 мг + 5 мг: продолговатые двояковыпуклые таблетки белого цвета, с гравировкой 3 на одной стороне и логотипом компании – на другой.

5 мг + 2,5 мг + 10 мг: продолговатые двояковыпуклые таблетки белого цвета, с гравировкой 4 на одной стороне и логотипом компании – на другой.

10 мг + 2,5 мг + 10 мг: продолговатые двояковыпуклые таблетки белого цвета, с гравировкой 5 на одной стороне и логотипом компании – на другой.

Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное комбинированное средство.

Код АТХ: C09BX01

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Трипликсам® – комбинированный препарат, включающий в себя три антигипертензивных компонента, каждый из которых дополняет действие других по контролю артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. Амлодипин – блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), производное дигидропиридина, индапамид – сульфонамидный диуретик, периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ).

Фармакологические свойства препарата Трипликсам® сочетают в себе свойства каждого из его действующих веществ. Помимо этого, комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла усиливает антигипертензивное действие каждого из компонентов.

Механизм действия

Амлодипин

Амлодипин – БМКК, производное дигидропиридина. Амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудистой стенки.

Индапамид

Индапамид относится к производным сульфонамида с индольным кольцом и по фармакологическим свойствам близок к тиазидным диуретикам, которые ингибируют реабсорбцию ионов натрия в кортикальном сегменте петли нефрона. При этом увеличивается выделение почками ионов натрия, хлора и в меньшей степени ионов калия и магния, что сопровождается увеличением диуреза и антигипертензивным эффектом.

Периндоприл

Периндоприл – ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)). АПФ, или кининаза II, является экзопептидазой, которая осуществляет превращение ангиотензина I в сосудосуживающее вещество ангиотензин II. Помимо этого, фермент стимулирует выработку альдостерона корой надпочечников и разрушение брадикинина, обладающего сосудорасширяющим действием, до неактивного гептапептида.

В результате периндоприл:

- снижает секрецию альдостерона;
- по принципу отрицательной обратной связи увеличивает активность ренина в плазме крови;
- при длительном применении уменьшает общее периферическое сосудистое

сопротивление (ОПСС), что обусловлено в основном действием на сосуды в мышцах и почках. Эти эффекты не сопровождаются задержкой ионов натрия или жидкости или развитием рефлекторной тахикардии при длительном применении.

Периндоприл оказывает антигипертензивное действие у пациентов как с низкой, так и с нормальной активностью ренина в плазме крови.

Периндоприл оказывает терапевтическое действие благодаря активному метаболиту периндоприлату. Другие метаболиты не обладают фармакологической активностью.

Периндоприл нормализует работу сердца, снижая преднагрузку и постнагрузку благодаря:

- сосудорасширяющему действию на вены, возможно, связанному с активацией системы простагландинов;
- снижению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС).

При изучении показателей гемодинамики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) было выявлено:

- снижение давления наполнения в левом и правом желудочках сердца;
- снижение ОПСС;
- увеличение сердечного выброса и увеличение сердечного индекса;
- усиление мышечного периферического кровотока.

Также повышалась переносимость физической нагрузки.

Фармакодинамические эффекты

Амлодипин

Антигипертензивное действие амлодипина обусловлено прямым воздействием на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Детальный механизм, посредством которого амлодипин осуществляет антиангинальное действие, не вполне установлен, но известно, что амлодипин уменьшает общую ишемическую нагрузку посредством двух действий:

- вызывает расширение периферических артериол, уменьшая общее периферическое сопротивление сосудов (постнагрузку). Это снижение нагрузки на сердце уменьшает энергозатраты, и потребность миокарда в кислороде;
- вызывает расширение коронарных артерий и артериол как в ишемизированной, так и в интактной зонах. При этом у пациентов со спазмом коронарных артерий (стенокардией Принцметала) улучшается коронарный кровоток и снабжение миокарда кислородом.

У пациентов с артериальной гипертензией (АГ) прием амлодипина 1 раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение АД в положении «стоя» и «лежа» в течение 24 ч. Антигипертензивное действие развивается медленно, в связи с чем развитие острой артериальной гипотензии нехарактерно.

Амлодипин не оказывает нежелательных метаболических эффектов и не влияет на

показатели липидного обмена, не вызывает изменения гиполипидемических показателей плазмы крови и может применяться у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Индапамид

При использовании индапамида в режиме монотерапии был продемонстрирован 24-часовой антигипертензивный эффект. Антигипертензивный эффект проявляется при применении препарата в дозах, оказывающих минимальное диуретическое действие.

Антигипертензивная активность индапамида связана с улучшением эластических свойств крупных артерий, уменьшением артериолярного и общего периферического сосудистого сопротивления.

Индапамид уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики при определенной дозе достигают плато терапевтического эффекта, в то время как частота побочных эффектов продолжает увеличиваться при дальнейшем повышении дозы препарата. Поэтому не следует увеличивать дозу препарата, если при приеме рекомендованной дозы не достигнут терапевтический эффект.

В коротких, средней длительности и долгосрочных исследованиях с участием пациентов с артериальной гипертензией было показано, что индапамид:

- не влияет на показатели липидного обмена, в том числе на уровень триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой плотности и липопротеинов высокой плотности;
- не влияет на показатели обмена углеводов, в том числе у пациентов с сахарным диабетом.

Периндоприл

Периндоприл эффективен в терапии артериальной гипертензии любой степени тяжести. На фоне его применения отмечается снижение как систолического, так и диастолического артериального давления (АД) в положении «лежа» и «стоя».

Антигипертензивное действие препарата достигает максимума через 4-6 часов после однократного приема внутрь и сохраняется в течение 24 часов.

Через 24 часа после приема внутрь наблюдается выраженное (порядка 80 %) остаточное ингибирование АПФ.

У пациентов с позитивным ответом на лечение нормализация АД наступает в течение месяца и сохраняется без развития тахикардии.

Прекращение лечения не сопровождается развитием эффекта «рикошета».

Периндоприл оказывает сосудорасширяющее действие, способствует восстановлению эластичности крупных артерий и структуры сосудистой стенки мелких артерий, а также

уменьшает гипертрофию левого желудочка.

Одновременное назначение тиазидных диуретиков усиливает выраженность антигипертензивного эффекта.

Кроме этого, комбинирование ингибитора АПФ и тиазидного диуретика также приводит к снижению риска развития гипокалиемии на фоне приема диуретиков.

Периндоприл/Индапамид

У пациентов с артериальной гипертензией, независимо от возраста, комбинация периндоприла и индапамида оказывает дозозависимое антигипертензивное действие, как на диастолическое, так и на систолическое АД в положении «стоя» и «лежа». В ходе клинических исследований показано более выраженное антигипертензивное действие на фоне комбинированной терапии периндоприлом и индапамидом по сравнению с монотерапией отдельными компонентами.

Клиническая эффективность и безопасность

Влияние препарата Трипликсам® на показатели заболеваемости и смертности не изучалось.

Амлодипин

Эффективность и безопасность применения амлодипина в дозе 2,5-10 мг/сут, ингибитора АПФ лизиноприла в дозе 10-40 мг/сут в качестве препарата «первой линии» и тиазидного диуретика хлорталидона в дозе 12,5-25 мг/сут изучалась в 5-ти летнем исследовании ALLHAT (с участием 33357 пациентов в возрасте 55 лет и старше) у пациентов с легкой или умеренной степенью АГ и, по крайней мере, одним из дополнительных факторов риска коронарных осложнений, таких как: инфаркт миокарда или инсульт, перенесенный более чем за 6 месяцев до включения в исследование, или иное подтвержденное сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротического генеза; сахарный диабет 2 типа; концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) менее 35 мг/дл; гипертрофия левого желудочка по данным электрокардиографии или эхокардиографии; курение.

Основной критерий оценки эффективности – комбинированный показатель частоты летальных исходов от ИБС и частоты нефатального инфаркта миокарда. Существенных различий между группами амлодипина и хлорталидона по основному критерию оценки выявлено не было. Частота развития сердечной недостаточности в группе амлодипина была существенно выше, чем в группе хлорталидона – 10,2 % и 7,7 %, однако, общая частота летальных исходов в группе амлодипина и хлорталидона существенно не различалась.

Периндоприл/Индапамид

В исследовании с участием пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка (индекс массы левого желудочка >120 г/м^2 у мужчин и >100 г/м^2 у женщин)

эффективность терапии 2 мг периндоприла тертбутиламином (что соответствует 2,5 мг периндоприла аргинина) в комбинации с 0,625 мг индапамида по сравнению с монотерапией 10 мг эналаприла, при приеме один раз в день на протяжении 1 года, оценивалась методом эхокардиографии. В случае необходимости для поддержания адекватного контроля показателей артериального давления проводилась титрация доз периндоприла тертбутиламина до 8 мг (что соответствует 10 мг периндоприла аргинина) и индапамида до 2,5 мг один раз в день или эналаприла до 40 мг один раз в день. В группе пациентов, принимавших периндоприл/индапамид, увеличения дозы не потребовалось у 34 % пациентов по сравнению с 20 % в группе принимавших эналаприл.

По окончании лечения значения индекса массы левого желудочка снизились более значительно в группе периндоприла/индапамида (-10,1 г/м^2) по сравнению с группой эналаприла (-1,1 г/м^2).

Наилучший эффект в отношении значений индекса массы левого желудочка достигался при применении более высоких доз комбинации периндоприла и индапамида.

В отношении снижения значений артериального давления разница между группами составила 5,8 мм рт.ст. для систолического давления и 2,3 мм рт.ст. для диастолического давления соответственно – в пользу группы периндоприла/индапамида.

В исследовании с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа изучалось влияние снижения артериального давления на частоту возникновения макрососудистых (смерть вследствие кардиоваскулярных причин, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) и микрососудистых осложнений (возникновение или ухудшение течения нефропатии и заболеваний глаз) у пациентов, принимавших комбинацию периндоприл/индапамид по сравнению с плацебо, на фоне стандартной терапии, а также принимавших гликлазид модифицированного высвобождения в сравнении со стандартной терапией, направленной на поддержание уровня глюкозы в крови в пределах нормальных значений.

После 4,3 лет терапии относительный риск возникновения макро- и микрососудистых осложнений снизился на 9 % в группе, принимавшей комбинацию периндоприл/индапамид. Преимущество было достигнуто за счет значимого снижения относительного риска смертности на 14 %, смерти вследствие кардиоваскулярных причин на 18 % и развития почечных осложнений на 21 % в группе пациентов, получающих комбинацию периндоприл/индапамид по сравнению с плацебо. В подгруппе пациентов с артериальной гипертензией показано значимое снижение на 9 % относительного риска комбинированной частоты макро- и микрососудистых осложнений в группе, принимавшей комбинацию периндоприл/индапамид, по сравнению с плацебо.

В данной группе также значительно снизился относительный риск смертности (на 16 %), смерти вследствие кардиоваскулярных причин (на 20 %) и развития почечных осложнений (на 20 %) у пациентов, получающих комбинацию периндоприл/индапамид по сравнению с пациентами, получающими плацебо.

Преимущества гипотензивной терапии не зависели от преимуществ, достигнутых на фоне интенсивного гликемического контроля.

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные клинических исследований комбинированной терапии с применением ингибитора АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II).

Проводились клинические исследования с участием пациентов, имеющих в анамнезе кардиоваскулярное или цереброваскулярное заболевание, либо сахарный диабет 2 типа, сопровождающийся подтвержденным поражением органа-мишени, а также исследования с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диабетической нефропатией.

Данные исследования не выявили у пациентов, получавших комбинированную терапию, значительного положительного влияния на возникновение почечных и/или кардиоваскулярных осложнений и на показатели смертности, в то время как риск развития гиперкалиемии, острой почечной недостаточности и/или артериальной гипотензии увеличивался по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию.

Принимая во внимание схожие внутригрупповые фармакодинамические свойства ингибиторов АПФ и АРА II, данные результаты можно ожидать для взаимодействия любых других препаратов, представителей классов ингибиторов АПФ и АРА II.

Поэтому ингибиторы АПФ и АРА II не следует применять одновременно у пациентов с диабетической нефропатией.

Имеются данные клинического исследования по изучению положительного влияния от добавления алискирена к стандартной терапии ингибитором АПФ или АРА II у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим заболеванием почек или кардиоваскулярным заболеванием, либо имеющих сочетание этих заболеваний. Исследование было прекращено досрочно в связи с возросшим риском возникновения нежелательных исходов. Кардиоваскулярная смерть и инсульт возникали чаще в группе пациентов, получающих алискирен, по сравнению с группой плацебо. Также нежелательные явления и серьезные нежелательные явления особого интереса (гиперкалиемия, артериальная гипотензия и нарушения функции почек) регистрировались чаще в группе алискирена, чем в группе плацебо.

Фармакокинетика

Трипликсам®

Комбинированное применение периндоприла/индапамида и амлодипина не изменяет их фармакокинетических характеристик по сравнению с раздельным приемом этих средств.

Амлодипин

Всасывание

После приема внутрь амлодипин хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация амлодипина в плазме крови достигается через 6-12 ч после приема препарата внутрь.

Распределение

Абсолютная биодоступность составляет около 64-80 %, объем распределения – примерно 21 л/кг. В исследованиях *in vitro* было показано, что около 97,5 % циркулирующего амлодипина связано с белками плазмы крови. Одновременный прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Метаболизм

Амлодипин метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов; почками выводится 10 % принятой дозы амлодипина в неизмененном виде и 60 % в виде метаболитов.

Выведение

Конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) амлодипина из плазмы крови составляет 35-50 ч, что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки.

Особые группы пациентов

У пациентов пожилого возраста отмечается замедление клиренса амлодипина, что приводит к увеличению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и $T_{1/2}$. Увеличение AUC и $T_{1/2}$ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) соответствует предполагаемой величине для данной возрастной группы.

Данные о применении амлодипина пациентами с печеночной недостаточностью ограничены. У пациентов с печеночной недостаточностью наблюдается снижение клиренса амлодипина, что приводит к увеличению $T_{1/2}$ и AUC приблизительно на 40 – 60 %.

Индапамид

Всасывание

Индапамид быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте.

Максимальная концентрация индапамида в плазме крови наблюдается через 1 час после приема внутрь.

Распределение

Связь с белками плазмы крови – 79 %.

Метаболизм и выведение

Период полувыведения составляет 14-24 часа (в среднем – 18 часов). При повторном приеме препарата не наблюдается его кумуляции.

Индапамид выводится в виде неактивных метаболитов, в основном почками (70 % от введенной дозы) и через кишечник (22 %).

Особые группы пациентов

У пациентов с почечной недостаточностью фармакокинетика индапамида не изменяется.

Периндоприл

Всасывание

При приеме внутрь периндоприл быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте, максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 1 ч (активным метаболитом периндоприла является периндоприлат). Период полувыведения ($T_{1/2}$) периндоприла из плазмы крови составляет 1 ч. Прием пищи замедляет превращение периндоприла в периндоприлат, таким образом, влияя на биодоступность. Поэтому препарат следует принимать 1 раз в сутки, утром перед приемом пищи.

Распределение

Объем распределения свободного периндоприлата составляет приблизительно 0,2 л/кг. Связь периндоприлата с белками плазмы крови, главным образом с АПФ, составляет около 20 % и носит дозозависимый характер.

Метаболизм

Периндоприл не обладает фармакологической активностью. Приблизительно 27 % от общего количества принятого внутрь периндоприла попадает в кровоток в виде активного метаболита периндоприлата. Помимо периндоприлата образуются еще 5 метаболитов, не обладающих фармакологической активностью. Максимальная концентрация периндоприлата в плазме крови достигается через 3-4 часа после приема внутрь.

Выведение

Периндоприлат выводится из организма почками. Конечный $T_{1/2}$ свободной фракции составляет около 17 ч, поэтому равновесное состояние достигается в течение 4-х суток.

Существует линейная зависимость концентрации периндоприла в плазме крови от его дозы.

Особые группы пациентов

Пожилой возраст

Выведение периндоприлата замедлено в пожилом возрасте, а также у пациентов с сердечной и почечной недостаточностью.

Почечная недостаточность

Подбор дозы необходимо проводить с учетом степени тяжести почечной недостаточности (клиренса креатинина в плазме крови).

Диализ

Диализный клиренс периндоприлата составляет 70 мл/мин.

Цирроз печени

Фармакокинетика периндоприла нарушена у пациентов с циррозом печени: его печеночный клиренс уменьшается в 2 раза. Тем не менее, количество образующегося периндоприлата не уменьшается, что не требует коррекции дозы (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

В качестве терапии у пациентов с артериальной гипертензией при снижении АД на фоне приема амлодипина, индапамида и периндоприла в тех же дозах.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к действующим и вспомогательным веществам, входящим в состав препарата, производным сульфонамида, производным дигидропиридина, другим ингибиторам АПФ, любым другим веществам, входящим в состав препарата;
- Пациенты, находящиеся на гемодиализе;
- Нелеченая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации;
- Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин);
- Умеренное нарушение функции почек (клиренс креатинина (КК) менее 60 мл/мин) для дозировки комбинации периндоприл/индапамид 10 мг/2,5 мг (т.е. Трипликсам® 5 мг + 2,5 мг + 10 мг и Трипликсам® 10 мг + 2,5 мг + 10 мг);
- Ангионевротический отек (отек Квинке) на фоне приема ингибиторов АПФ в анамнезе (см. раздел «Особые указания»);
- Наследственный/идиопатический ангионевротический отек;
- Беременность (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
- Печеночная энцефалопатия;
- Тяжелое нарушение функции печени;
- Гипокалиемия;
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.);

- Шок (включая кардиогенный);
- Обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, клинически значимый стеноз устья аорты);
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда;
- Совместное применение с алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. разделы «Фармакодинамика» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- Совместное применение с АРА II у пациентов с диабетической нефропатией;
- Совместное применение с комбинацией валсартан + сакубитрил. Препарат Трипликсам® нельзя принимать ранее, чем через 36 ч после применения последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. также разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»);
- Экстракорпоральная терапия, приводящая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями (см. также раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- Выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки (см. также раздел «Особые указания»);
- Совместное применение с препаратами, способными вызвать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»;
- Совместное применение с препаратами, удлиняющими интервал QT;
- Совместное применение с калийсберегающими диуретиками, препаратами калия и лития, у пациентов с повышенным содержанием калия в плазме крови;

Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

(см. также разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Наличие только одной функционирующей почки, нарушения водно-электролитного баланса, системные заболевания соединительной ткани, терапия иммуносупрессорами, аллопуринолом, прокаинамидом (риск развития нейтропении, агранулоцитоза), острый инфаркт миокарда (и в течение 1 месяца после инфаркта миокарда), синдром слабости синусового узла (выраженная тахи- и брадикардия), при одновременном назначении с

ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4, легкое и умеренное нарушение функции почек, угнетение костномозгового кроветворения, сниженный объем циркулирующей крови (прием диуретиков, диета с ограничением поваренной соли, рвота, диарея, гемодиализ), гиперурикемия (особенно сопровождающаяся подагрой и уратным нефролитиазом), совместное применение дантролена, эстрамустина, лабильность артериального давления, перед процедурой афереза липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с помощью декстрана сульфата, состояние после трансплантации почки, пациенты негроидной расы, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярные заболевания, реноваскулярная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность (III и IV функциональный класс по классификации NYHA), одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и лития, хирургическое вмешательство/общая анестезия, гемодиализ с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®), одновременное проведение десенсибилизирующей терапии аллергенами (например, ядом перепончатокрылых), аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, пожилой возраст.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Применение препарата Трипликсам® при беременности противопоказано. При планировании беременности или при ее наступлении на фоне приема препарата Трипликсам® следует немедленно прекратить прием и назначить альтернативную гипотензивную терапию с доказанным профилем безопасности.

Применение препарата Трипликсам® не рекомендуется во время грудного вскармливания. Необходимо оценить значимость терапии для матери и принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении приема препарата.

Беременность

Амлодипин

Безопасность применения амлодипина при беременности не установлена.

В экспериментальных исследованиях на животных фетотоксическое и эмбриотоксическое действие препарата установлены при применении его в высоких дозах.

Индапамид

В настоящий момент нет достаточного количества данных о применении индапамида во время беременности (описано менее 300 случаев). Длительное применение тиазидных диуретиков в III триместре беременности может вызывать гиповолемию у матери и

снижение маточно-плацентарного кровотока, что приводит к фетоплацентарной ишемии и задержке развития плода. В редких случаях на фоне приема диуретиков незадолго до родов у новорожденных развивались гипогликемия и тромбоцитопения.

Исследования на животных не выявили прямого или непрямого воздействия на репродуктивную токсичность.

Периндоприл

Применение ингибиторов АПФ не рекомендовано к применению в первом триместре беременности (см. раздел «Особые указания»). Применение ингибиторов АПФ противопоказано во втором и третьем триместре беременности (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

В настоящий момент нет неопровержимых эпидемиологических данных о тератогенном риске при приеме ингибиторов АПФ в первом триместре беременности. Однако небольшое увеличение риска возникновения нарушений развития плода исключить нельзя. При планировании беременности следует отменить препарат и назначить другие гипотензивные средства, разрешенные для применения при беременности. При выявлении беременности следует немедленно прекратить терапию ингибиторами АПФ и, при необходимости, назначить другую гипотензивную терапию.

Известно, что воздействие ингибиторов АПФ на плод во II и III триместрах беременности может приводить к нарушению его развития (снижение функции почек, олигогидрамнион, замедление оссификации костей черепа) и развитию осложнений у новорожденного (почечная недостаточность, артериальная гипотензия, гиперкалиемия).

Если пациентка получала ингибиторы АПФ во время II или III триместра беременности, рекомендуется провести ультразвуковое исследование новорожденного для оценки состояния черепа и функции почек.

Новорожденные, матери которых получали ингибиторы АПФ во время беременности, должны находиться под тщательным медицинским контролем из-за риска развития артериальной гипотензии (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Период кормления грудью

Трипликсам® не рекомендуется в период грудного вскармливания.

Амлодипин

Амлодипин выделяется с грудным молоком человека. Доля дозы, полученной младенцем, от дозы, полученной матерью, определялась в интервале 3-7 %, с максимумом 15 %. Влияние амлодипина на младенцев неизвестно.

Индапамид

В настоящий момент нет достоверной информации о выделении индапамида или его

метаболитов с грудным молоком. Может развиваться гиперчувствительность к производным сульфаниламидов и гипокалиемия; риск для новорожденного/ребенка не может быть исключен.

Так как индапамид близок по свойствам к тиазидным диуретикам, то его прием вызывает уменьшение количества грудного молока или подавление лактации.

Периндоприл

Вследствие отсутствия информации, касающейся применения периндоприла в период кормления грудью, прием периндоприла не рекомендован, предпочтительнее придерживаться в период кормления грудью альтернативного лечения с более изученным профилем безопасности, особенно при кормлении новорожденных и недоношенных детей.

Фертильность

Амлодипин

У некоторых пациентов, получавших лечение блокаторами «медленных» кальциевых каналов, было отмечено обратимое снижение подвижности сперматозоидов. Клинических данных, касающихся потенциального эффекта амлодипина на репродуктивную функцию, недостаточно. В одном исследовании на крысах было выявлено отрицательное влияние на фертильность самцов.

Периндоприл/Индапамид

В доклинических исследованиях было показано отсутствие воздействия на репродуктивную функцию у крыс обоего пола. Предположительно влияние на фертильность у человека отсутствует.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки, предпочтительно утром перед приемом пищи.

Доза препарата Трипликсам® подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов. Максимальная суточная доза – 1 таблетка в дозировке 10,0 мг + 2,5 мг + 10,0 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек *(см. разделы «Фармакокинетика», «Противопоказания» и «Особые указания»)*

Трипликсам® противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции почек (КК менее 30 мл/мин) (см. раздел «Противопоказания»). Пациентам с умеренным нарушением функции почек (КК 30-60 мл/мин) Трипликсам® противопоказан в дозировках 5,0 мг + 2,5 мг + 10,0 мг и 10,0 мг + 2,5 мг + 10,0 мг. Рекомендуется начинать терапию с подбора доз монокомпонентов.

Постоянное медицинское наблюдение должно включать в себя регулярный контроль концентрации креатинина и калия в плазме крови. Одновременное применение с алискиреном противопоказано у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела) (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с нарушением функции печени (*см. разделы «Фармакокинетика», «Противопоказания» и «Особые указания»*)

Пациентам с тяжелым нарушением функции печени Трипликсам® противопоказан.

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени препарат Трипликсам® должен назначаться с осторожностью, так как однозначные рекомендации по дозировке амлодипина для данной группы пациентов не установлены.

Пациенты пожилого возраста (*см. раздел «Особые указания»*)

Выведение периндоприлата у пациентов пожилого возраста замедлено (см. раздел «Фармакокинетика»). Терапия должна проводиться с учетом функции почек.

Пациенты детского возраста

В настоящее время нет данных по безопасности и эффективности применения препарата Трипликсам® у детей и подростков.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Профиль безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось при лечении периндоприлом, индапамидом и амлодипином в качестве монотерапии были: гипокалиемия, головокружение, головная боль, парестезии, сонливость, расстройство вкуса, нарушения зрения, диплопия, звон в ушах, вертиго, сердцебиение, «приливы» крови к коже лица, снижение АД (и эффекты, связанные с гипотензией), кашель, одышка, желудочно-кишечные расстройства (боль в животе, запор, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, изменение частоты и характера стула), кожный зуд, сыпь, макулопапулезная сыпь, мышечные спазмы, припухлость в области лодыжек, астения, отеки и усталость.

Список нежелательных реакций приведен в таблице.

Частота нежелательных реакций, которые были отмечены при терапии периндоприлом, индапамидом или амлодипином, приведена в виде следующей градации (классификация ВОЗ по частоте развития): очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота		
		Амлодипин	**Индапамид**	**Периндоприл**
Инфекционные и паразитарные заболевания	Ринит	Нечасто	-	Очень редко
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Эозинофилия	-	-	Нечасто*
	Агранулоцитоз (см. раздел «Особые указания»)	-	Очень редко	Очень редко
	Апластическая анемия	-	Очень редко	-
	Панцитопения	-	-	Очень редко
	Лейкопения (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	Очень редко	Очень редко
	Нейтропения (см. раздел «Особые указания»)	-	-	Очень редко
	Гемолитическая анемия	-	Очень редко	Очень редко
	Тромбоцитопения (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	Очень редко	Очень редко
	Тромбоцитопеническая пурпура	Очень редко	-	-
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции повышенной чувствительности	Очень редко	Нечасто	-
Нарушения со стороны эндокринной системы	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	-	-	Редко

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота		
		Амлодипин	Индапамид	Периндоприл
	(СНСАДГ)			
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипокалиемия (см. раздел «Особые указания»)	-	Часто	-
	Гипогликемия (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)	-	-	Нечасто*
	Гиперкалиемия, обратимая после отмены препарата (см. раздел «Особые указания»)	-	-	Нечасто*
	Гипонатриемия (см. раздел «Особые указания»)	-	Нечасто	Нечасто*
	Гипохлоремия	-	Редко	-
	Гипомагниемия	-	Редко	-
	Гипергликемия	Очень редко	-	-
	Гиперкальциемия	-	Очень редко	-
	Анорексия	Нечасто	-	-
	Повышение аппетита	Редко	-	-
Нарушения психики	Бессонница	Нечасто	-	-
	Лабильность настроения (включая	Нечасто	-	Нечасто

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота		
		Амлодипин	Индапамид	Периндоприл
	тревожность)			
	Депрессия	Нечасто	-	Нечасто*
	Нарушение сна	-	-	Нечасто
	Спутанность сознания	Редко	-	Очень редко
	Необычные сновидения	Нечасто	-	-
	Повышенная возбудимость	Нечасто	-	-
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	Часто	-	Часто
	Головная боль	Часто	Редко	Часто
	Парестезия	Нечасто	Редко	Часто
	Сонливость	Часто	-	Нечасто*
	Гипестезия	Нечасто	-	-
	Дисгевзия (извращение вкуса)	Нечасто	-	Часто
	Паросмия (извращение обоняния)	Очень редко	-	-
	Тремор	Нечасто	-	-
	Обморок	Нечасто*	Частота неизвестна	Нечасто
	Гипертонус	Очень редко	-	-
	Периферическая нейропатия	Очень редко	-	-
	Инсульт, возможно, вследствие чрезмерного снижения АД у пациентов из группы высокого	-	-	Очень редко

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота		
		Амлодипин	Индапамид	Периндоприл
	риска (см. раздел «Особые указания»)			
	Мигрень	Очень редко	-	-
	Апатия	Очень редко	-	-
	Ажитация	Очень редко	-	-
	Атаксия	Очень редко	-	-
	Амнезия	Очень редко	-	-
	Экстрапирамидные нарушения	Частота неизвестна	-	-
	Возможно развитие печеночной энцефалопатии в случае печеночной недостаточности (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»)	-	Частота неизвестна	-
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушения зрения	Часто	Частота неизвестна	Часто
	Диплопия	Часто	-	-
	Миопия	-	Частота неизвестна	-
	Нечеткость зрения	-	Частота неизвестна	-
	Острая закрытоугольная глаукома		Частота неизвестна	
	Хориоидальный выпот (см. раздел	-	Частота неизвестна	-

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота		
		Амлодипин	Индапамид	Периндоприл
	«Особые указания»)			
	Нарушение аккомодации	Нечасто	-	-
	Ксерофтальмия	Нечасто	-	-
	Конъюнктивит	Нечасто	-	-
	Боль в глазах	Нечасто	-	-
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Звон в ушах	Нечасто	-	Часто
	Вертиго	-	Редко	Часто
Нарушения со стороны сердца	Ощущение сердцебиения	Часто	-	Нечасто*
	Тахикардия	-	-	Нечасто*
	Стенокардия (см. раздел «Особые указания»)	-	-	Очень редко
	Нарушения ритма сердца (в том числе, брадикардия, желудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий)	Нечасто	Очень редко	Очень редко
	Инфаркт миокарда, возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска (см. раздел	Очень редко	-	Очень редко

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота		
		Амлодипин	Индапамид	Периндоприл
	«Особые указания»)			
	Полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» (возможно, со смертельным исходом) (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Особые указания»)	-	Частота неизвестна	-
	Развитие или усугубление течения хронической сердечной недостаточности	Очень редко	-	-
Нарушения со стороны сосудов	«Приливы» крови к коже лица	Часто	-	Редко*
	Артериальная гипотензия (избыточное снижение АД) и симптомы, связанные с этим (см. раздел «Особые	Нечасто	Очень редко	Часто

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота		
		Амлодипин	Индапамид	Периндоприл
	указания»)			
	Васкулит	Очень редко	-	Нечасто*
	Ортостатическая гипотензия	Очень редко	-	-
	Синдром Рейно	-	-	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель (см. раздел «Особые указания»)	Нечасто	-	Часто
	Одышка	Часто	-	Часто
	Бронхоспазм	-	-	Нечасто
	Эозинофильная пневмония	-	-	Очень редко
	Носовое кровотечение	Нечасто	-	-
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в животе	Часто	-	Часто
	Запор	Часто	Редко	Часто
	Диарея	Часто	-	Часто
	Диспепсия	Часто	-	Часто
	Тошнота	Часто	Редко	Часто
	Рвота	Нечасто	Нечасто	Часто
	Сухость слизистой оболочки полости рта	Нечасто	Редко	Нечасто
	Изменение частоты и характера стула	Часто	-	-
	Гиперплазия десен	Очень редко	-	-
	Панкреатит	Очень редко	Очень редко	Очень редко
	Гастрит	Очень редко	-	-
	Метеоризм	Нечасто	-	-
	Ангионевротически	-	-	Очень редко

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота		
		Амлодипин	**Индапамид**	**Периндоприл**
	й отек кишечника			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатит (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко	Частота неизвестна	Очень редко
	Холестатическая желтуха	Очень редко	-	Очень редко
	Нарушение функции печени	-	Очень редко	-
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожный зуд	Нечасто	-	Часто
	Кожная сыпь	Нечасто	-	Часто
	Макулопапулезная сыпь	-	Часто	-
	Крапивница (см. раздел «Особые указания»)	Нечасто	Очень редко	Нечасто
	Ангионевротический отек (см. раздел «Особые указания»), отек Квинке	Очень редко	Очень редко	Нечасто
	Алопеция	Нечасто	-	-
	Пурпура	Нечасто	Нечасто	-
	Изменение цвета кожи	Нечасто	-	-
	Дерматит	Редко	-	-
	Экзантема	Нечасто	-	-
	Повышенное потоотделение	Нечасто	-	Нечасто
	Реакция фоточувствительности	Очень редко	Частота неизвестна (см. раздел	Нечасто*

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота		
		Амлодипин	Индапамид	Периндоприл
			«Особые указания»)	
	Обострение псориаза	-	-	Редко
	Пемфигоид	-	-	Нечасто*
	Многоформная эритема	Очень редко	-	Очень редко
	Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко	Очень редко	-
	Эксфолиативный дерматит	Очень редко	-	-
	Токсический эпидермальный некролиз	Частота неизвестна	Очень редко	-
	Ксеродермия	Очень редко	-	-
	Холодный пот	Очень редко	-	-
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Спазмы мышц	Часто	Частота неизвестна	Часто
	Артроз	Нечасто	-	-
	Миастения	Редко	-	-
	Артралгия	Нечасто	-	Нечасто*
	Мышечная слабость	-	Частота неизвестна	-
	Миалгия	Нечасто	Частота неизвестна	Нечасто*
	Рабдомиолиз	-	Частота неизвестна	-
	Боль в спине	Нечасто	-	-
	Возможно обострение уже имеющейся	-	Частота неизвестна	-

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота		
		Амлодипин	Индапамид	Периндоприл
	системной красной волчанки			
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушение мочеиспускания	Нечасто	-	-
	Никтурия	Нечасто	-	-
	Поллакиурия (учащенное мочеиспускание)	Нечасто	-	-
	Анурия/олигурия	-	-	Редко*
	Острая почечная недостаточность	-	-	Редко
	Болезненное мочеиспускание	Нечасто	-	-
	Почечная недостаточность	-	Очень редко	Нечасто
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Эректильная дисфункция	Нечасто	Нечасто	Нечасто
	Гинекомастия	Нечасто	-	-
Общие расстройства и симптомы	Астения	Часто	-	Часто
	Повышенная утомляемость	Часто	Редко	-
	Периферические отеки (лодыжек и стоп)	-	-	Нечасто
	Отеки	Очень часто	-	-
	Боль	Нечасто	-	-
	Боль в грудной клетке	Нечасто	-	Нечасто*
	Недомогание	Нечасто	-	Нечасто*
	Озноб	Нечасто	-	-
	Жажда	Нечасто	-	-

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота		
		Амлодипин	Индапамид	Периндоприл
	Лихорадка	-	-	Нечасто*
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение концентрации мочевины в крови	-	-	Нечасто*
	Повышение концентрации креатинина в крови	-	-	Нечасто*
	Повышение активности печеночных трансаминаз	Очень редко	Частота неизвестна	Редко
	Гипербилирубинемия	-	-	Редко
	Снижение гемоглобина и гематокрита (см. раздел «Особые указания»)	-	-	Очень редко
	Удлинение интервала QT на ЭКГ (см. разделы «Особые указания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)	-	Частота неизвестна	-
	Повышение концентрации мочевой кислоты в крови	-	Частота неизвестна	-
	Увеличение массы	Нечасто	-	-

MedDRA Классы и системы органов	Нежелательные реакции	Частота		
		Амлодипин	Индапамид	Периндоприл
	тела			
	Снижение массы тела	Нечасто	-	-
Травмы, отравления, осложнения после вмешательств	Падения	-	-	Нечасто*

*Оценка частоты нежелательных реакций, выявленных по спонтанным сообщениям, проведена на основании данных результатов клинических исследований.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Информация о передозировке препарата Трипликсам® отсутствует.

Амлодипин

Информация о передозировке амлодипина ограничена.

Симптомы

Имеются данные о развитии чрезмерной периферической вазодилатации с возможным развитием рефлекторной тахикардии. Сообщалось о риске развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в т. ч. с развитием шока и летального исхода.

Методы оказания медицинской помощи

При клинически значимой гипотензии, возникающей из-за передозировки амлодипина, необходимо проведение мероприятий, направленных на поддержание функции сердечно-сосудистой системы, включая помещение конечностей в возвышенное положение, контроль ОЦК и диуреза, мониторинг сердечной и дыхательной деятельности.

Для нормализации сосудистого тонуса и артериального давления можно использовать сосудосуживающие препараты при условии, что нет противопоказаний к их применению. Для устранения последствий блокады кальциевых каналов возможно внутривенное введение кальция глюконата.

В некоторых случаях может быть эффективным промывание желудка. У здоровых добровольцев было продемонстрировано, что применение активированного угля в течение 2 часов после приема 10 мг амлодипина уменьшает скорость абсорбции амлодипина.

Поскольку амлодипин связывается с белками, гемодиализ неэффективен.

Комбинация периндоприл/индапамид

Симптомы

Для комбинации периндоприл / индапамид наиболее вероятный симптом передозировки – артериальная гипотензия, иногда в сочетании с тошнотой, рвотой, судорогами, головокружением, сонливостью, спутанностью сознания и олигурией, которая может перейти в анурию (в результате гиповолемии). Также могут возникать электролитные нарушения (гипонатриемия, гипокалиемия).

Методы оказания медицинской помощи

Меры неотложной помощи сводятся к выведению препарата из организма: промыванию желудка и/или приему активированного угля с последующим восстановлением водно-электролитного баланса в условиях стационара.

При значительном снижении АД следует перевести пациента в положение «лежа» на спине с приподнятыми ногами, при необходимости коррекция гиповолемии может быть выполнена путем внутривенной инфузии изотонического солевого раствора или любым другим способом восполнения объема жидкости (например, внутривенная инфузия 0,9 % раствора хлорида натрия).

Периндоприлат, активный метаболит периндоприла, может быть удален из организма с помощью диализа (см. раздел «Фармакокинетика»).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Данные клинических исследований показывают, что двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в результате одновременного приема ингибиторов АПФ, АРА II или алискирена приводит к увеличению частоты возникновения таких нежелательных реакций, как артериальная гипотензия, гиперкалиемия и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность), по сравнению с ситуациями, когда применяется только один препарат, воздействующий на РААС (см. разделы «Фармакодинамика», «Противопоказания» и «Особые указания»).

Лекарственные препараты, повышающие риск развития ангионевротического отека

Совместное применение ингибиторов АПФ с комбинацией валсартан + сакубитрил противопоказано, так как это увеличивает риск ангионевротического отека (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). Применение комбинации валсартан + сакубитрил возможно не ранее, чем через 36 часов после применения последней дозы периндоприла. Применение периндоприла возможно не ранее, чем через 36 часов после применения последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).

Совместное применение ингибиторов АПФ с рацекадотрилом, ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и глиптинами (например, линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином) может привести к повышению риска ангионевротического отека (см. раздел «Особые указания»).

Препараты, вызывающие гиперкалиемию

Несмотря на то, что уровень калия в сыворотке крови обычно остается в пределах нормы, у некоторых пациентов, принимающих препарат Трипликсам®, может возникнуть гиперкалиемия. Некоторые препараты могут повышать риск развития гиперкалиемии: алискирен, соли калия, калийсберегающие диуретики (например, спиронолактон, триамтерен или амилорид), ингибиторы АПФ, АРА II, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), гепарины, иммунодепрессанты, такие как циклоспорин или такролимус, триметоприм и ко-тримоксазол (сульфаметоксазол + триметоприм), поскольку триметоприм, как известно, действует как калийсберегающий диуретик амилорид. Одновременное применение препарата Трипликсам® с этими средствами повышает риск развития гиперкалиемии. Поэтому совместное применение препарата Трипликсам® с вышеперечисленными препаратами не рекомендуется. Если необходимо совместное применение, их следует применять с осторожностью и с частым контролем уровня калия в сыворотке крови.

Противопоказанные сочетания лекарственных средств (см. раздел «Противопоказания»)

Алискирен и лекарственные препараты, содержащие алискирен

Совместное применение ингибиторов АПФ с препаратами, содержащими алискирен, противопоказано у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела), так как возрастает риск возникновения гиперкалиемии, ухудшения функции почек, повышения частоты развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II

Совместное применение ингибиторов АПФ с АРА II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией (см. раздел «Противопоказания»).

Экстракорпоральные методы лечения

Экстракорпоральные методы лечения, приводящие к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями, такие как диализ или гемофильтрация с некоторыми высокопроточными мембранами (например, полиакрилонитриловые мембраны) и аферез липопротеинов низкой плотности с использованием декстрана сульфата противопоказаны

из-за повышенного риска развития тяжелых анафилактоидных реакций (см. раздел «Противопоказания»). Если такое лечение необходимо, следует рассмотреть возможность использования другого типа диализной мембраны или применения другого класса антигипертензивных препаратов.

Нерекомендуемые сочетания лекарственных средств

Действующее вещество	**Лекарственный препарат, с которым установлено взаимодействие**	**Описание механизма взаимодействия**
Амлодипин	Дантролен (внутривенное введение)	У лабораторных животных были отмечены случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и коллапсом на фоне применения верапамила и внутривенного введения дантролена, сопровождавшиеся гиперкалиемией. Вследствие риска развития гиперкалиемии следует исключить одновременный прием блокаторов «медленных» кальциевых каналов, в том числе амлодипина, у пациентов, подверженных злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.
	Грейпфрут или грейпфрутовый сок	Одновременный прием амлодипина и употребление грейпфрутов или грейпфрутового сока не рекомендуется в связи с возможным повышением биодоступности амлодипина у некоторых пациентов, что, в свою очередь, может привести к усилению эффектов снижения АД.
Периндоприл	Алискирен	У пациентов, не имеющих сахарного диабета или нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² площади

Действующее вещество	Лекарственный препарат, с которым установлено взаимодействие	Описание механизма взаимодействия
		поверхности тела), возможно повышение риска гиперкалиемии, ухудшения функции почек и повышения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (см. раздел «Особые указания»).
	Совместная терапия с ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина	В литературе сообщалось, что у пациентов с установленным атеросклеротическим заболеванием, хронической сердечной недостаточностью или сахарным диабетом с поражением органов-мишеней, одновременная терапия ингибитором АПФ и АРА II связана с более высокой частотой развития гипотензии, обморока, гиперкалиемии и ухудшения функции почек (включая острую почечную недостаточность) по сравнению с применением только одного препарата, влияющего на РААС. Двойная блокада (например, при сочетании ингибитора АПФ с АРА II) должна быть ограничена отдельными случаями с тщательным мониторингом функции почек, содержания калия и АД (см. раздел «Особые указания»).
	Эстрамустин	Совместное применение может привести к повышению риска побочных эффектов, таких как ангионевротический отек.
	Калийсберегающие диуретики (такие как триамтерен, амилорид), соли калия	Гиперкалиемия (с возможным летальным исходом), особенно при нарушении функции почек (дополнительные эффекты, связанные с гиперкалиемией).

Действующее вещество	Лекарственный препарат, с которым установлено взаимодействие	Описание механизма взаимодействия
		Сочетание периндоприла с вышеупомянутыми лекарственными препаратами не рекомендуется (см. раздел «Особые указания»). Если, тем не менее, одновременное применение показано, их следует применять, соблюдая меры предосторожности и регулярно контролируя содержание калия в сыворотке крови. Особенности применения спиронолактона при хронической сердечной недостаточности описаны в подразделе «Сочетания лекарственных средств, требующие особого внимания».
Периндоприл /Индапамид	Препараты лития	При совместном применении препаратов лития и ингибиторов АПФ может возникать обратимое повышение содержания лития в плазме крови и связанные с этим токсические эффекты. Совместное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется. В случае необходимости такой терапии должен проводиться регулярный контроль содержания лития в плазме крови (см. раздел «Особые указания»).

Сочетания лекарственных средств, требующие особого внимания

Действующее вещество	Лекарственный препарат, с которым установлено взаимодействие	Описание механизма взаимодействия
Амлодипин	Индукторы изофермента цитохрома CYP3A4	При совместном применении известных индукторов CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме может варьироваться. Поэтому необходимо контролировать артериальное давление и корректировать дозу как во время, так и после совместного применения с мощными индукторами CYP3A4 (например, с такими как рифампицин, зверобой продырявленный).
	Ингибиторы изофермента цитохрома CYP3A4	Совместное применение амлодипина и мощных либо умеренных ингибиторов CYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые препараты группы азолов, макролиды, например, эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем, такролимус) может привести к существенному увеличению концентрации амлодипина. Клинические проявления указанных фармакокинетических отклонений могут быть более выраженными у пациентов пожилого возраста. В связи с этим может потребоваться мониторинг клинического состояния и коррекция дозы. Имеется повышенный риск развития гипотонии у пациентов, получающих одновременную терапию кларитромицином и амлодипином. Рекомендуется тщательное наблюдение за состоянием пациентов при одновременном применении амлодипина и

Действующее вещество	Лекарственный препарат, с которым установлено взаимодействие	Описание механизма взаимодействия
		кларитромицина.
Индапамид	Препараты, способные вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт»	Из-за риска развития гипокалиемии следует соблюдать осторожность при одновременном назначении индапамида с препаратами, способными вызывать полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт», включая указанные ниже, но не ограничиваясь: • антиаритмические препараты класса Ia (например, хинидин, гидрохинидин, дизопирамид); • антиаритмические препараты класса III (например, амиодарон, дофетилид, ибутилид, бретилий, соталол); • некоторые антипсихотические препараты: фенотиазины (например, хлорпромазин, циамемазин, левомепромазин, тиоридазин, трифлуоперазин); бензамиды (например, амисульприд, сульпирид, сультоприд, тиаприд); бутирофеноны (например, дроперидол, галоперидол); • другие антипсихотические препараты (например, пимозид); • другие препараты (например, бепридил, цизаприд, дифеманил, эритромицин в/в, галофантрин,

Действующее вещество	Лекарственный препарат, с которым установлено взаимодействие	Описание механизма взаимодействия
		мизоластин, моксифлоксацин, пентамидин, спарфлоксацин, винкамин в/в, метадон, астемизол, терфенадин). Следует предупреждать развитие гипокалиемии, при необходимости проводить ее коррекцию; контролировать интервал QT.
	Амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикостероиды (при системном назначении), тетракозактид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника	Увеличение риска развития гипокалиемии (аддитивный эффект). Необходим постоянный контроль уровня калия в плазме крови, при необходимости – его коррекция. Особое внимание следует уделять пациентам, одновременно получающим сердечные гликозиды. Рекомендуется использовать слабительные средства, не стимулирующие моторику кишечника.
	Сердечные гликозиды	Гипокалиемия и/или гипомагниемия усиливает токсическое действие сердечных гликозидов. При одновременном применении индапамида и сердечных гликозидов следует контролировать содержание калия и магния в плазме крови, показатели ЭКГ и, при необходимости, корректировать терапию.
	Аллопуринол	Совместное применение с индапамидом может сопровождаться повышенным риском развития реакций повышенной чувствительности к аллопуринолу.
Периндоприл	Гипогликемические	Эпидемиологические исследования

Действующее вещество	Лекарственный препарат, с которым установлено взаимодействие	Описание механизма взаимодействия
	средства (инсулины, гипогликемические средства для приема внутрь)	показали, что совместное применение ингибиторов АПФ и гипогликемических средств (инсулины, гипогликемические средства для приема внутрь) может усиливать гипогликемический эффект инсулина и гипогликемических средств для приема внутрь вплоть до развития гипогликемии. Данный эффект вероятнее всего можно наблюдать в течение первых недель одновременной терапии, а также у пациентов с нарушением функции почек.
	Калийнесберегающие диуретики	У пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, в начале терапии периндоприлом может наблюдаться чрезмерное снижение АД, риск развития которого можно уменьшить путем отмены диуретического средства, восполнением потери жидкости или солей перед началом терапии периндоприлом, а также назначением периндоприла в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее увеличением. При артериальной гипертензии у пациентов, получающих диуретики, особенно выводящие жидкость и/или соли, диуретики должны быть либо отменены до начала применения ингибитора АПФ (при этом калийнесберегающий диуретик может быть позднее вновь назначен), либо ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе с дальнейшим постепенным ее

Действующее вещество	Лекарственный препарат, с которым установлено взаимодействие	Описание механизма взаимодействия
		увеличением. При применении диуретиков в случае хронической сердечной недостаточности ингибитор АПФ должен быть назначен в низкой дозе, возможно после уменьшения дозы применяемого одновременно калийнесберегающего диуретика. Во всех случаях функция почек (концентрация креатинина) должна контролироваться в первые недели применения ингибиторов АПФ.
	Калийсберегающие диуретики (эплеренон, спиронолактон)	Применение эплеренона или спиронолактона в дозах от 12,5 мг до 50 мг в сутки и низких доз ингибиторов АПФ: При терапии хронической сердечной недостаточности II - IV функционального класса по классификации NYHA с фракцией выброса левого желудочка < 40 % и ранее применявшимися ингибиторами АПФ и «петлевыми» диуретиками, существует риск гиперкалиемии (с возможным летальным исходом), особенно в случае несоблюдения рекомендаций относительно этой комбинации препаратов. Перед применением данной комбинации лекарственных препаратов, необходимо убедиться в отсутствии гиперкалиемии и нарушений функции почек. Рекомендуется регулярно контролировать концентрацию креатинина и калия в крови:

Действующее вещество	Лекарственный препарат, с которым установлено взаимодействие	Описание механизма взаимодействия
		еженедельно в первый месяц лечения и ежемесячно в последующем.
	Рекомбинантные тканевые активаторы плазминогена (rtPA, алтеплаза)	Пациенты, получавшие ингибиторы АПФ и получающие алтеплазу для тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте, могут иметь повышенный риск развития ангионевротического отека.
Периндоприл/ Индапамид	Баклофен	Возможно усиление антигипертензивного действия. Следует контролировать АД и функцию почек, при необходимости, требуется коррекция дозы гипотензивных препаратов.
	Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в дозе ≥ 3 г в сутки	Одновременное назначение ингибиторов АПФ и НПВП (ацетилсалициловая кислота в дозе, оказывающей противовоспалительное действие, ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и неселективные НПВП) может привести к снижению антигипертензивного эффекта. Сопутствующее применение ингибиторов АПФ и НПВП может приводить к ухудшению функции почек, включая развитие острой почечной недостаточности и увеличение содержания калия в сыворотке крови, особенно у пациентов с изначально сниженной функцией почек. Следует соблюдать осторожность при назначении данной комбинации, особенно у пожилых пациентов. Пациенты должны получать адекватное количество жидкости,

Действующее вещество	Лекарственный препарат, с которым установлено взаимодействие	Описание механизма взаимодействия
		следует регулярно контролировать функцию почек, как в начале, так и в процессе лечения.

Сочетание препаратов, требующее внимания

Действующее вещество	Лекарственный препарат, с которым установлено взаимодействие	Описание механизма взаимодействия
Амлодипин	Аторвастатин, дигоксин или варфарин	В клинических исследованиях не было выявлено влияния амлодипина на параметры фармакокинетики аторвастатина, дигоксина или варфарина.
	Такролимус	Существует риск повышения концентрации такролимуса в плазме крови при одновременном применении с амлодипином. Во избежание токсических эффектов такролимуса при одновременном применении этих препаратов, требуется мониторинг концентрации такролимуса в плазме крови и коррекция его дозы при необходимости.
	Ингибиторы mTOR (мишень рапамицина в клетках млекопитающих)	Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус являются субстратами CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором CYP3A. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин

Действующее вещество	Лекарственный препарат, с которым установлено взаимодействие	Описание механизма взаимодействия
		может увеличить их экспозицию.
	Циклоспорин	Исследования взаимодействия циклоспорина и амлодипина не проводились у здоровых добровольцев или в других популяциях, за исключением пациентов, перенесших трансплантацию почки, у которых отмечалась вариабельность повышения наименьших концентраций циклоспорина (в среднем от 0 до 40 %). Следует рассмотреть возможность контроля концентрации циклоспорина в плазме крови у пациентов после трансплантации почки при одновременном применении с амлодипином. При необходимости доза циклоспорина может быть снижена.
	Симвастатин	При совместном приеме нескольких доз амлодипина по 10 мг и симвастатина 80 мг было отмечено увеличение концентрации симвастатина на 77 % по сравнению с изолированным приемом симвастатина. У пациентов, принимающих амлодипин, следует ограничить прием симвастатина до 20 мг в сутки.
	Противовирусные средства (ритонавир)	Увеличивает плазменные концентрации БМКК, в том числе

Действующее вещество	Лекарственный препарат, с которым установлено взаимодействие	Описание механизма взаимодействия
		амлодипина.
	Препараты лития	При совместном применении с препаратами лития возможно усиление проявлений их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, звон в ушах).
Индапамид	Метформин	Функциональная почечная недостаточность, которая может возникать на фоне диуретиков, особенно «петлевых», при одновременном назначении метформина повышает риск развития молочнокислого ацидоза. Не следует использовать метформин, если уровень креатинина в плазме превышает 15 мг/л (135 мкмоль/л) у мужчин и 12 мг/л (110 мкмоль/л) у женщин.
	Йодсодержащие контрастные вещества	Обезвоживание организма на фоне приема диуретических средств увеличивает риск развития острой почечной недостаточности, особенно при использовании высоких доз йодсодержащих контрастных веществ. Перед применением йодсодержащих контрастных веществ пациентам необходимо компенсировать потерю жидкости.
	Соли кальция	При одновременном применении возможно развитие

Действующее вещество	Лекарственный препарат, с которым установлено взаимодействие	Описание механизма взаимодействия
		гиперкальциемии вследствие снижения экскреции кальция почками.
	Циклоспорин	Возможно повышение концентрации креатинина в плазме крови без изменения концентрации циклоспорина, даже при нормальном содержании воды и ионов натрия.
Периндоприл	Антигипертензивные средства и вазодилататоры	При одновременном назначении с нитроглицерином, другими нитратами или другими вазодилататорами, возможно дополнительное снижение АД.
	Аллопуринол, цитостатические и иммуносупрессивные средства, кортикостероиды (при системном применении) и прокаинамид	Одновременное применение с ингибиторами АПФ может сопровождаться повышенным риском лейкопении.
	Средства для общей анестезии	Ингибиторы АПФ могут приводить к усилению антигипертензивного эффекта некоторых средств для общей анестезии.
	Диуретики (тиазидные и «петлевые»)	Применение диуретиков в высоких дозах может приводить к гиповолемии, а добавление к терапии периндоприла – к артериальной гипотензии.
	Симпатомиметики	Симпатомиметики могут ослаблять

Действующее вещество	Лекарственный препарат, с которым установлено взаимодействие	Описание механизма взаимодействия
		антигипертензивный эффект ингибиторов АПФ.
	Препараты золота	При применении ингибиторов АПФ, в том числе периндоприла, пациентами, получающими внутривенно препарат золота (натрия ауротиомалат), был описан симптомокомплекс нитритоидных реакций, включающий в себя гиперемию кожи лица, тошноту, рвоту и артериальную гипотензию.
Периндоприл/Индапамид/Амлодипин	Имипрамин-подобные (трициклические) антидепрессанты, нейролептики	Препараты этих классов усиливают антигипертензивное действие и увеличивают риск ортостатической гипотензии (аддитивный эффект).
	Другие антигипертензивные средства	Возможно усиление антигипертензивного эффекта, приводящее к дополнительному снижению АД.
	Кортикостероиды, тетракозактид	Снижение антигипертензивного действия (задержка жидкости и ионов натрия в результате действия кортикостероидов).

Прочие лекарственные взаимодействия

Действующее вещество	Лекарственный препарат, с которым установлено взаимодействие	Описание механизма взаимодействия
Амлодипин	Силденафил	При одновременном применении амлодипина и силденафила не отмечено усиления

		антигипертензивного эффекта каждого из препаратов.
	Циклоспорин	Амлодипин не оказывает существенного влияния на фармакокинетические параметры циклоспорина.
	Алюминий/Магнийсодержащие антациды	Однократный прием Алюминия/Магнийсодержащих антацидов не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Все меры предосторожности, связанные с приемом отдельных компонентов препарата, следует учитывать при применении их фиксированной комбинации в составе препарата Трипликсам®.

Амлодипин

Хроническая сердечная недостаточность

Лечение пациентов с хронической сердечной недостаточностью следует проводить с осторожностью.

При применении амлодипина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по классификации NYHA возможно развитие отека легких. Блокаторы «медленных» кальциевых каналов, включая амлодипин, необходимо с осторожностью применять у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, в связи с возможным увеличением риска развития нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и смертности.

У пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (IV функциональный класс по классификации NYHA) лечение должно начинаться с более низких доз и под тщательным врачебным контролем.

Пациенты с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца не должны прекращать прием бета-адреноблокаторов: ингибитор АПФ должен использоваться совместно с бета-адреноблокаторами.

Гипертонический криз

Эффективность и безопасность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

Индапамид

Печеночная энцефалопатия

При наличии нарушений функции печени прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может привести, особенно в случае электролитного дисбаланса, к развитию печеночной энцефалопатии, которая может прогрессировать до печеночной комы. В данном случае следует немедленно прекратить прием диуретика.

Фоточувствительность

На фоне приема тиазидных и тиазидоподобных диуретиков сообщалось о случаях развития реакции фоточувствительности (см. раздел «Побочное действие»). В случае развития реакции фоточувствительности на фоне приема препарата следует прекратить лечение. При необходимости продолжения терапии диуретиками рекомендуется защищать кожные покровы от воздействия солнечных лучей или искусственных ультрафиолетовых лучей.

Хориоидальный выпот, острая миопия и вторичная закрытоугольная глаукома

Сульфонамиды или производные сульфонамида могут вызывать идиосинкразические реакции, приводящие к развитию хориоидального выпота с дефектом поля зрения, кратковременной миопии и острой закрытоугольной глаукомы. Симптомы включают снижение остроты зрения или боль в глазах, которые возникают, как правило, в течение нескольких часов или недель после начала приема лекарственного препарата. При отсутствии лечения острая закрытоугольная глаукома может привести к необратимой потере зрения. Лечение заключается, в первую очередь, в как можно более быстром прекращении применения препарата. Если внутриглазное давление остается неконтролируемым, может потребоваться неотложное медикаментозное лечение или хирургическое вмешательство. Факторами риска развития острой закрытоугольной глаукомы могут быть аллергические реакции на сульфонамиды или пенициллин в анамнезе.

Содержание ионов кальция в плазме крови

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики могут уменьшать выведение ионов кальция почками и приводить к незначительному и временному повышению содержания ионов кальция в плазме крови. Выраженная гиперкальциемия может быть следствием ранее не диагностированного гиперпаратиреоза. В таких случаях следует отменить прием диуретических средств и провести исследование функции паращитовидных желез (см. раздел «Побочное действие»).

Магний в плазме крови

Было показано, что тиазиды и тиазидоподобные диуретики, включая индапамид, увеличивают экскрецию магния с мочой, что может привести к гипомагниемии (см. разделы «Побочное действие» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Мочевая кислота

У пациентов с повышенной концентрацией мочевой кислоты в плазме крови на фоне терапии может увеличиваться частота возникновения приступов подагры.

Периндоприл

Калийсберегающие диуретики, препараты калия, калийсодержащие заменители пищевой соли и пищевые добавки

Не рекомендуется одновременное назначение периндоприла и калийсберегающих диуретиков, а также препаратов калия, калийсодержащих заменителей пищевой соли и пищевых добавок (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)

Имеются данные об увеличении риска возникновения артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность) при одновременном применении ингибиторов АПФ с АРА II или алискиреном. Поэтому двойная блокада РААС в результате сочетания ингибитора АПФ с АРА II или алискиреном не рекомендуется (см. разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакодинамика»). Если двойная блокада необходима, то это должно выполняться под строгим контролем специалиста при регулярном контроле функции почек, уровня электролитов в плазме крови и АД.

Одновременное применение ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина II противопоказано у пациентов с диабетической нефропатией и не рекомендуется у других пациентов.

Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия

Имеются сообщения о развитии нейтропении/агранулоцитоза, тромбоцитопении и анемии на фоне приема ингибиторов АПФ. У пациентов с нормальной функцией почек и при отсутствии других отягощающих факторов нейтропения развивается редко. С особой осторожностью следует применять периндоприл у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, на фоне приема иммунодепрессантов, аллопуринола или прокаинамида, или при их сочетании, особенно у пациентов с нарушенной функцией почек. У некоторых из этих пациентов возникали тяжелые инфекции, в ряде случаев, устойчивые к интенсивной антибиотикотерапии. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется периодически контролировать лейкоциты в крови, и пациенты должны сообщать врачу о любых признаках инфекционных заболеваний (например, боль в горле, лихорадка) (см. раздел «Побочное действие»).

Реноваскулярная гипертензия

У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии

единственной функционирующей почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возрастает риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности (см. раздел «Противопоказания»). Применение диуретиков может быть дополнительным фактором риска. Ухудшение функции почек может наблюдаться уже при незначительном изменении концентрации креатинина в сыворотке крови, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии.

Повышенная чувствительность/ангионевротический отек

При приеме ингибиторов АПФ, в том числе и периндоприла, в редких случаях может наблюдаться развитие ангионевротического отека лица, конечностей, губ, языка, голосовой щели и/или гортани. Это может произойти в любой период терапии. При появлении симптомов прием препарата должен быть немедленно прекращен, а пациент должен наблюдаться до тех пор, пока признаки отека не исчезнут полностью. Если отек затрагивает только лицо и губы, то его проявления обычно проходят самостоятельно, хотя для лечения симптомов могут применяться антигистаминные средства.

Ангионевротический отек, сопровождающийся отеком гортани, может привести к летальному исходу. Отек языка, голосовой щели или гортани может привести к обструкции дыхательных путей, в этом случае немедленно должна быть проведена интенсивная терапия. При появлении таких симптомов следует немедленно ввести раствор эпинефрина (адреналина) 1:1000 (0,3-0,5 мл) и/или обеспечить проходимость дыхательных путей. Пациент должен находиться под медицинским наблюдением до полного и стойкого исчезновения симптомов.

У пациентов негроидной расы отмечалась более высокая частота развития ангионевротического отека на фоне приема ингибиторов АПФ по сравнению с другими расами.

У пациентов с отеком Квинке в анамнезе, не связанным с приемом ингибиторов АПФ, может быть повышен риск его развития при приеме препарата (см. раздел «Противопоказания»).

Имеются сообщения о редких случаях развития ангионевротического отека кишечника на фоне терапии ингибиторами АПФ. При этом у пациентов отмечалась боль в животе как изолированный симптом или в сочетании с тошнотой и рвотой, в некоторых случаях без предшествующего ангионевротического отека лица и при нормальном уровне С1-эстеразы. Диагноз устанавливался с помощью компьютерной томографии брюшной области, ультразвукового исследования или в момент хирургического вмешательства. Симптомы проходили после прекращения приема ингибиторов АПФ. Поэтому у пациентов с болью в области живота, получающих ингибиторы АПФ, при проведении дифференциальной

диагностики необходимо учитывать возможность развития ангионевротического отека кишечника.

В связи с повышенным риском развития ангионевротического отека (см. раздел «Противопоказания») противопоказано совместное применение периндоприла с комбинацией валсартан + сакубитрил. Применение комбинации валсартан + сакубитрил возможно не раньше чем через 36 часов после приема последней дозы периндоприла. Если терапия комбинацией валсартан + сакубитрил прекращена, применение периндоприла нельзя начинать ранее чем через 36 часов после приема последней дозы комбинации валсартан + сакубитрил (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Совместное применение ингибиторов АПФ с ингибиторами неприлизина (например, рацекадотрилом), ингибиторами mTOR (например, сиролимусом, эверолимусом, темсиролимусом) и глиптинами (например, линаглиптином, саксаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином) может привести к повышенному риску развития ангионевротического отека (например, отеку дыхательных путей или языка, с нарушением дыхания или без него) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Следует соблюдать осторожность при назначении рацекадотрила, ингибиторов mTOR (например, сиролимуса, эверолимуса, темсиролимуса) и глиптинов (например, линаглиптина, саксаглиптина, ситаглиптина, вилдаглиптина) у пациентов, уже принимающих ингибитор АПФ.

Анафилактоидные реакции при проведении десенсибилизации

Имеются отдельные сообщения о развитии длительных, угрожающих жизни анафилактоидных реакций у пациентов, получающих ингибиторы АПФ во время десенсибилизирующей терапии ядом перепончатокрылых насекомых (пчелы, осы). Ингибиторы АПФ необходимо применять с осторожностью у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом или склонностью к аллергическим реакциям, проходящих процедуры десенсибилизации, а также следует избегать применения ингибитора АПФ пациентам, получающим иммунотерапию ядом перепончатокрылых насекомых. Однако анафилактоидной реакции можно избежать путем временной отмены ингибитора АПФ не менее чем за 24 часа до начала процедуры десенсибилизации.

Анафилактоидные реакции при проведении афереза ЛПНП

В редких случаях у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении афереза ЛПНП с использованием декстрана сульфата могут развиваться угрожающие жизни анафилактоидные реакции. Для предотвращения анафилактоидной реакции следует временно прекращать терапию ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза.

Гемодиализ

У пациентов, получающих ингибиторы АПФ, при проведении гемодиализа с использованием высокопроточных мембран (например, AN69®) были отмечены анафилактоидные реакции. Поэтому желательно использовать мембрану другого типа или применять антигипертензивное средство другой фармакотерапевтической группы.

Первичный гиперальдостеронизм

Пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не восприимчивы к антигипертензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании ренин-ангиотензиновой системы. Таким образом, применение данного препарата у таких пациентов не рекомендуется.

Беременность

Противопоказан прием ингибиторов АПФ во время беременности. Если необходимо продолжение терапии ингибиторами АПФ, пациенткам следует перейти на другие виды антигипертензивной терапии с установленным профилем безопасности при приеме во время беременности. При наступлении беременности прием ингибиторов АПФ следует немедленно прекратить и в случае необходимости начать альтернативную антигипертензивную терапию (см. разделы «Противопоказания» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Кашель

На фоне терапии ингибитором АПФ может возникать сухой кашель. Кашель длительно сохраняется на фоне приема препаратов этой группы и исчезает после их отмены. При появлении у пациента сухого кашля следует помнить о возможном ятрогенном характере этого симптома. Если врач считает, что терапия ингибитором АПФ необходима пациенту, можно рассмотреть возможность продолжения приема препарата.

Митральный стеноз/аортальный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Ингибиторы АПФ должны с осторожностью назначаться пациентам с обструкцией выносящего тракта левого желудочка.

Этнические различия

Периндоприл, как и другие ингибиторы АПФ, очевидно, оказывает менее выраженное гипотензивное действие у пациентов негроидной расы по сравнению с представителями других рас. Возможно, это различие обусловлено тем, что у пациентов с артериальной гипертензией негроидной расы чаще отмечается низкая активность ренина.

Хирургическое вмешательство/Общая анестезия

Применение ингибиторов АПФ у пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству с применением общей анестезии, может привести к выраженному

снижению АД, особенно при использовании средств для общей анестезии, оказывающих антигипертензивное действие.

Рекомендуется по возможности прекратить прием ингибиторов АПФ длительного действия, в том числе периндоприла, за одни сутки до хирургического вмешательства.

Пациенты с реноваскулярной гипертензией

Методом лечения реноваскулярной гипертензии является реваскуляризация. Тем не менее, использование ингибиторов АПФ оказывает благоприятное действие у пациентов, как ожидающих хирургического вмешательства, так и в том случае, когда проведение хирургического вмешательства невозможно.

При применении препарата Трипликсам® у пациентов с имеющимся или с предполагаемым стенозом почечной артерии, лечение следует начинать в условиях стационара с низких доз при постоянном контроле состояния почек и уровня калия в крови, так как у таких пациентов может развиться функциональная почечная недостаточность, которая исчезает при прекращении терапии.

Атеросклероз

Риск артериальной гипотензии существует у всех пациентов, однако особую осторожность следует соблюдать, применяя препарат у пациентов с ишемической болезнью сердца и недостаточностью мозгового кровообращения. У таких пациентов лечение следует начинать с низких доз препарата.

Периндоприл/индапамид

Препараты лития

Одновременное применение комбинации периндоприла и индапамида с препаратами лития не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса

Наличие исходной гипонатриемии связано с риском внезапного развития артериальной гипотензии (особенно у пациентов со стенозом почечной артерии). Поэтому следует проводить систематическую оценку клинических признаков обезвоживания и снижения содержания электролитов в плазме крови, например, после диареи или рвоты. Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания электролитов плазмы крови.

При выраженной артериальной гипотензии может потребоваться внутривенное введение 0,9 % раствора натрия хлорида.

Транзиторная артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии. После восстановления ОЦК и АД можно возобновить терапию, используя низкие дозы комбинации, либо использовать компоненты препарата в режиме монотерапии.

Гипонатриемия на начальном этапе может не сопровождаться клиническими симптомами,

поэтому необходим регулярный лабораторный контроль. Более частый контроль содержания ионов натрия показан пациентам пожилого возраста и пациентам с циррозом печени (см. разделы «Побочное действие» и «Передозировка»).

Терапия любыми мочегонными препаратами может вызвать гипонатриемию, иногда с очень серьезными последствиями.

Гипонатриемия с гиповолемией может быть причиной обезвоживания и ортостатической гипотензии. Одновременная потеря ионов хлора может привести к вторичному компенсаторному метаболическому алкалозу: частота и степень этого эффекта незначительны.

Пациенты с сахарным диабетом

У пациентов с сахарным диабетом 1 типа (опасность спонтанного увеличения содержания ионов калия) лечение должно начинаться с более низких доз и под тщательным медицинским контролем.

При назначении препарата пациентам с сахарным диабетом, получающим гипогликемические средства для приема внутрь или инсулин, в течение первого месяца терапии необходим регулярный контроль концентрации глюкозы в плазме крови. Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, особенно при наличии гипокалиемии.

Амлодипин/периндоприл

Печеночная недостаточность

В редких случаях на фоне приема ингибиторов АПФ возникает холестатическая желтуха. При прогрессировании этого синдрома развивается фульминантный некроз печени, иногда с летальным исходом. Механизм развития этого синдрома неясен. При появлении желтухи или значительного повышения активности «печеночных» ферментов у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ, следует прекратить прием ингибитора АПФ и обратиться к врачу (см. раздел «Побочное действие»).

У пациентов с нарушением функции печени $T_{1/2}$ и AUC амлодипина увеличивается. Прием амлодипина необходимо начать с наиболее низких доз и соблюдать меры предосторожности как в начале лечения, так и при увеличении дозы. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью повышать дозу следует постепенно, обеспечивая тщательный мониторинг клинического состояния.

Не проводилось исследований препарата Трипликсам® у пациентов с печеночной недостаточностью. Учитывая влияние каждого компонента, входящего в состав препарата, по отдельности, препарат Трипликсам® противопоказан пациентам с тяжелой степенью печеночной недостаточности, а также требует особой осторожности при назначении

пациентам с умеренной и легкой степенью печеночной недостаточности.

Амлодипин/индапамид/периндоприл

Нарушение функции почек

Препарат противопоказан пациентам с тяжелым нарушением функции почек (КК менее 30 мл/мин) (см. раздел «Противопоказания»).

У пациентов с умеренным нарушением функции почек (КК 30-60 мл/мин) противопоказано применение препарата Трипликсам® в дозировках, содержащих 10 мг периндоприла и 2,5 мг индапамида (т.е. дозировки препарата Трипликсам® 5 мг + 2,5 мг + 10 мг и 10 мг + 2,5 мг + 10 мг).

У некоторых пациентов с артериальной гипертензией без предшествующего очевидного нарушения функции почек могут появиться лабораторные признаки функциональной почечной недостаточности на фоне терапии. В этом случае лечение препаратом следует прекратить с дальнейшей возможностью возобновить комбинированную терапию, используя низкие дозы препарата, либо использовать компоненты препарата в режиме монотерапии.

Таким пациентам необходим регулярный контроль содержания ионов калия и креатинина в сыворотке крови – через 2 недели после начала терапии и в дальнейшем каждые 2 месяца.

Почечная недостаточность чаще возникает у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью или исходным нарушением функции почек, в том числе, при стенозе почечной артерии.

Препарат Трипликсам® не рекомендован пациентам с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки.

Существует риск артериальной гипотензии и/или почечной недостаточности (при наличии хронической сердечной недостаточности, обезвоживания и снижения содержания электролитов в плазме крови, и т.д.): при некоторых патологических состояниях может отмечаться значительная активация РААС, особенно при выраженной гиповолемии и снижении содержания электролитов плазмы крови (на фоне бессолевой диеты или длительного приема диуретиков), у пациентов с исходно низким АД, стенозом почечной артерии (в том числе, двусторонним), хронической сердечной недостаточностью или циррозом печени с отеками и асцитом.

Блокада РААС ингибиторами АПФ может сопровождаться резким снижением АД и/или повышением концентрации креатинина в плазме крови, свидетельствующим о развитии функциональной почечной недостаточности. Эти явления чаще наблюдаются при приеме первой дозы препарата или в течение первых двух недель терапии. Иногда эти состояния развиваются остро и время их начала может варьировать. В таких случаях возобновлять

терапию рекомендуется начиная с более низких доз, постепенно их увеличивая. У пациентов с ИБС и цереброваскулярными заболеваниями резкое снижение АД может привести к инфаркту миокарда или нарушению мозгового кровообращения.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики эффективны в полной мере только у пациентов с нормальной или незначительно нарушенной функцией почек (концентрация креатинина в плазме крови у взрослых пациентов ниже 25 мг/л или 220 мкмоль/л). У пациентов пожилого возраста уровень креатинина следует оценивать с учетом возраста, массы тела и пола.

В начале лечения диуретиками у пациентов из-за гиповолемии и гипонатриемии может наблюдаться временное снижение скорости клубочковой фильтрации и повышение концентрации мочевины и креатинина в плазме крови. Эта транзиторная функциональная почечная недостаточность не опасна для пациентов с неизмененной функцией почек, однако у пациентов с исходной почечной недостаточностью ее выраженность может усилиться.

Пациенты с почечной недостаточностью могут принимать амлодипин в стандартных дозах. Изменения плазменных концентраций амлодипина не коррелируют со степенью нарушения функции почек.

Специальных исследований по применению препарата Трипликсам® при почечной дисфункции не проводилось. При применении препарата Трипликсам® при нарушении функции почек, следует учитывать эффекты, отмеченные при приеме отдельных компонентов препарата.

Содержание ионов калия в плазме крови

Совместная терапия индапамидом, периндоприлом и амлодипином не предотвращает развитие гипокалиемии, в особенности у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью. Как и в случае применения других антигипертензивных средств в комбинации с диуретиком, необходим регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови.

Гиперкалиемия может развиваться у некоторых пациентов во время лечения ингибиторами АПФ, в том числе и периндоприлом. Ингибиторы АПФ могут вызывать гиперкалиемию, поскольку они ингибируют высвобождение альдостерона. Данный эффект обычно не имеет клинического значения у пациентов с нормальной функцией почек. Факторами риска гиперкалиемии являются почечная недостаточность, ухудшение функции почек, пожилой возраст (> 70 лет), сахарный диабет, некоторые сопутствующие состояния (дегидратация, острая декомпенсация сердечной деятельности, метаболический ацидоз), одновременный прием калийсберегающих диуретиков (таких как спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид), препаратов калия или калийсодержащих заменителей пищевой соли, а также

применение других средств, способствующих повышению содержания ионов калия в плазме крови (например, гепарин, ко-тримоксазол, т.е. комбинация триметоприм + сульфаметоксазол) и особенно антагонистов альдостерона или АРА II. Применение пищевых добавок/препаратов калия, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих заменителей пищевой соли может привести к значительному повышению содержания калия в крови, особенно у пациентов со сниженной функцией почек. Гиперкалиемия может привести к серьезным, иногда фатальным нарушениям ритма сердца. Калийсберегающие диуретики и АРА II следует применять с осторожностью у пациентов, получающих ингибиторы АПФ, также следует контролировать уровень калия в сыворотке крови и функцию почек. Если необходим комбинированный прием указанных выше средств, лечение должно проводиться с осторожностью, на фоне регулярного контроля содержания ионов калия в сыворотке крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Терапия тиазидными и тиазидоподобными диуретиками связана с риском развития гипокалиемии. Гипокалиемия может вызвать мышечные расстройства. Сообщалось о случаях рабдомиолиза, в основном на фоне тяжелой гипокалиемии. Необходимо избегать гипокалиемии (менее 3,4 ммоль/л) у следующих категорий пациентов из группы высокого риска: пациентов пожилого возраста и/или истощенных пациентов (даже если они не получают сочетанную медикаментозную терапию), пациентов с циррозом печени с отеками и асцитом, пациентов с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью. Гипокалиемия у этих пациентов усиливает токсическое действие сердечных гликозидов и повышает риск развития аритмии.

К группе риска также относятся пациенты с удлиненным интервалом QT, при этом не имеет значения, вызвано это увеличение врожденными причинами или действием лекарственных средств.

Гипокалиемия, как и брадикардия, способствует развитию тяжелых нарушений ритма сердца, в частности, полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт», которая может быть фатальной. Во всех описанных выше случаях необходим регулярный контроль содержания ионов калия в плазме крови. Первое измерение содержания ионов калия необходимо провести в течение первой недели от начала терапии.

При выявлении гипокалиемии должно быть назначено соответствующее лечение.

Гипокалиемия, обнаруженная в сочетании с низкой концентрацией магния в сыворотке крови, может быть резистентной к лечению, если не корректировать содержание магния в сыворотке крови.

Пациенты пожилого возраста

Перед началом приема препарата необходимо оценить функциональную активность почек и содержание ионов калия в плазме крови. В начале терапии дозу препарата подбирают, учитывая степень снижения АД, особенно в случае снижения объема циркулирующей крови (ОЦК) и потери электролитов. Подобные меры позволяют избежать резкого снижения АД.

У пожилых пациентов увеличение дозы следует проводить с осторожностью (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакокинетика»).

Вспомогательные вещества

Уровень натрия

Содержание натрия в лекарственном препарате Трипликсам® незначительно, так как составляет менее 1 ммоль натрия (23 мг) на одну таблетку.

Спортсмены

При назначении препарата спортсменам следует учитывать, что препарат содержит действующее вещество, которое может давать положительную реакцию при допинг-тестах.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

В связи с возможностью возникновения слабости, головокружения на фоне применения препарата Трипликсам® необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и работе с другими техническими устройствами, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 1,25 мг + 5 мг, 10 мг + 1,25 мг + 5 мг, 5 мг + 2,5 мг + 10 мг, 10 мг + 2,5 мг + 10 мг.

При производстве на «Сервье (Ирландия) Индастриз Лтд», Ирландия.

По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель (силикагель).

По 1 флакону по 30 таблеток с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

При производстве на ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия.

По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель (силикагель).

По 1 флакону по 30 таблеток с инструкцией по медицинскому применению в пачку

картонную с контролем первого вскрытия.

Упаковка для стационаров: По 30 таблеток во флакон из полипропилена, снабженный дозатором и пробкой, содержащей влагопоглощающий гель.

По 3 флакона по 30 таблеток с инструкциями по медицинскому применению в количестве, соответствующем количеству флаконов, в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

При производстве на «Сервье (Ирландия) Индастриз Лтд», Ирландия

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

«Лаборатории Сервье», Франция.

50, ул. Карно, 92284 Сюрен Седекс, Франция.

Произведено:

«Сервье (Ирландия) Индастриз Лтд»

Графство Уиклоу, Арклоу, Гори Роуд, Манилендс, Y14 E284, Ирландия.

По всем вопросам обращаться в АО «Сервье», Россия:

125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7, этаж 7/8/9

Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01

На инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата дополнительно латиницей указывают логотип «Лаборатории Сервье».

При производстве на ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

«Лаборатории Сервье», Франция

50, ул. Карно, 92284 Сюрен Седекс, Франция.

Произведено:

ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия.

108828, г. Москва, поселение Краснопахорское, квартал 158, владение 2, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 225-80-10, факс: +7 (495) 225-80-11

По всем вопросам обращаться в АО «Сервье», Россия:

125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7, этаж 7/8/9

Тел.: +7 (495) 937-07-00, факс: +7 (495) 937-07-01

На инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата дополнительно указывают латиницей логотип «Лаборатории Сервье».

Руководитель проектов по регистрации лекарственных средств

Тихонов Л.Л.