

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Triplixam[®], 5 mg / 5 mg / 1,25 mg, film tablete
Triplixam[®], 5 mg / 10 mg / 1,25 mg, film tablete
Triplixam[®], 10 mg / 5 mg / 2,5 mg, film tablete
Triplixam[®], 10 mg / 10 mg / 2,5 mg, film tablete

INN: perindopril/ amlodipin/ indapamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Triplixam, 5 mg / 5 mg / 1,25 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 5 mg perindopril-arginina (što odgovara 3,395 mg perindoprila), 6,935 mg amlodipin-besilata (što odgovara 5 mg amlodipina) i 1,25 mg indapamida.

Triplixam, 5 mg / 10 mg / 1,25 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 5 mg perindopril-arginina (što odgovara 3,395 mg perindoprila), 13,870 mg amlodipin-besilata (što odgovara 10 mg amlodipina) i 1,25 mg indapamida.

Triplixam, 10 mg / 5 mg / 2,5 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 10 mg perindopril-arginina (što odgovara 6,790 mg perindoprila), 6,935 mg amlodipin-besilata (što odgovara 5 mg amlodipina) i 2,5 mg indapamida.

Triplixam, 10 mg / 10 mg / 2,5 mg, film tablete

Jedna film tableta sadrži 10 mg perindopril-arginina (što odgovara 6,790 mg perindoprila), 13,870 mg amlodipin-besilata (što odgovara 10 mg amlodipina) i 2,5 mg indapamida.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Triplixam, 5 mg / 5 mg / 1,25 mg, film tablete: bela, duguljasta film tableta sa utisnutom oznakom „logom Serviera” (☞) sa jedne strane i oznakom „tri paralelne crte i 2” (≡≡) sa druge strane tablete.

Triplixam, 5 mg / 10 mg / 1,25 mg, film tablete: bela, duguljasta film tableta sa utisnutom oznakom „logom Serviera” (☞) sa jedne strane i oznakom „tri paralelne crte i 3” (≡≡≡) sa druge strane tablete.

Triplixam, 10 mg / 5 mg / 2,5 mg, film tablete: bela, duguljasta film tableta sa utisnutom oznakom „logom Serviera” (☞) sa jedne strane i oznakom „tri paralelne crte i 4” (≡≡≡≡) sa druge strane tablete.

Triplixam, 10 mg / 10 mg / 2,5 mg, film tablete: bela, duguljasta film tableta sa utisnutom oznakom „logom Serviera” (☞) sa jedne strane i oznakom „tri paralelne crte i 5” (≡≡≡≡≡) sa druge strane tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Triplixam je indikovano za lečenje esencijalne hipertenzije, kao supstituciona terapija kod pacijenata čiji je krvni pritisak kontrolisan kombinacijom perindopril/indapamida i amlodipina, datim istovremeno i u istim dozama.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Jedna Triplixam film tableta dnevno kao pojedinačna doza. Najbolje je uzeti ujutru, pre doručka. Kombinacija fiksnih doza nije pogodna kao inicijalna terapija.

Ukoliko je potrebno izmeniti doziranje, titraciju bi trebalo izvršiti individualnim komponentama.

Tableta jačine 10 mg/10 mg /2,5 mg ne sme se zameniti sa dve tablete jačine 5 mg /5 mg /1,25 mg.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.3 i 4.4)

Terapija je kontraindikovana kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min).

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 - 60 mL/min) kontraindikovana je primena leka Triplixam u dozama 10 mg / 5 mg / 2,5 mg i 10 mg / 10 mg / 2,5 mg. Preporučljivo je da se prvo započne terapija sa odgovarajućom dozom slobodnih komponenta kombinacije. Uobičajeno medicinsko praćenje uključuje čestu kontrolu kreatinina i kalijuma.

Istovremena upotreba perindoprila sa aliskirenom je kontraindikovana kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73 m²) (videti odeljak 4.3).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2)

Kod teškog oštećenja funkcije jetre, lek Triplixam je kontraindikovan.

Kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre, lek Triplixam treba davati uz oprez s obzirom na to da nema preporuka za doziranje amlodipina kod ovih pacijenata.

Stariji pacijenti (videti odeljak 4.4)

Eliminacija perindoprilata je smanjena kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.2).

Stariji pacijenti mogu biti lečeni lekom Triplixam u skladu sa njihovom funkcijom bubrega (videti odeljak 4.3).

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Triplixam kod pedijatrijske populacije nije utvrđena. Podaci nisu raspoloživi.

Način primene

Za oralnu primenu

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivne supstance, druge sulfonamide, derivate dihidropiridina, neki drugi ACE inhibitor ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka navedenih u odeljku 6.1;
- Pacijenti na dijalizi;
- Pacijenti sa nelečenom dekompenzovanom srčanom insuficijencijom;
- Teška renalna insuficijencija (klirens kreatinina ispod 30 mL/min);
- Umerena renalna insuficijencija (klirens kreatinina ispod 60 mL/min) za doze leka Triplixam koje sadrže kombinaciju perindoprila i indapamida u dozama od 10 mg / 2,5 mg (odnosno lek Triplixam 10 mg / 5 mg / 2,5 mg i 10 mg / 10 mg / 2,5 mg);
- Anamnestički podaci o angioedemu (*Qiuuncke*-ov edem) povezanim sa prethodnom primenom ACE inhibitora (videti odeljak 4.4);
- Hereditarni / idiopatski angioedem;
- Drugi i treći trimestar trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6);
- Laktacija (videti odeljak 4.6);
- Hepatička encefalopatija;
- Teška insuficijencija jetre;
- Hipokalemija;
- Teška hipotenzija;

- Šok, uključujući i kardiogeni šok;
- Opstrukcija izlaznog trakta leve ventrikule (npr. stenoza aorte visokog stepena);
- Hemodinamički nestabilna srčana insuficijencija nakon preživljenog akutnog infarkta miokarda;
- Istovremena primena leka Triplixam sa lekovima koji sadrže aliskiren kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) (videti odeljke 4.5 i 5.1),
- Istovremena primena sa sakubitriplom/valsartanom (videti odeljke 4.4 i 4.5);
- Ekstrakorporalna terapija koja dovodi do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama (videti odeljak 4.5);
- Značajna bilateralna stenoza bubrežnih arterija ili stenoza renalne arterije jedinog funkcionalnog bubrega (videti odeljak 4.4).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sva upozorenja koja se odnose na pojedinačne komponente, a navedena u nastavku su primenljiva na lek Triplixam kao fiksnu kombinaciju.

Posebna upozorenja

Litijum:

Upotreba litijuma sa kombinacijom perindoprila i indapamida obično se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS):

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od pojave hipotenzije, hiperkalemije i smanjene funkcije bubrega (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena se zbog toga ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, sme se sprovesti samo pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje funkcije bubrega, koncentracije elektrolita i vrednosti krvnog pritiska. ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smeju se primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetesnom nefropatijom.

Lekovi koji štede kalijum, suplementi kalijuma ili supstituenti soli koji sadrže kalijum:

Kombinacija perindoprila i lekova koji štede kalijum, suplemenata kalijuma ili zamena za so se generalno ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija:

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija su prijavljivane kod pacijenata koji su bili na terapiji ACE inhibitorima. Kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega i bez drugih faktora koji mogu dovesti do komplikacija, neutropenija se retko javlja. Perindopril treba davati sa velikim oprezom pacijentima sa kolagenim vaskularnim oboljenjima, na terapiji imunosupresivima, terapiji sa alopurinolom ili prokainamidom, ili kombinacijom ovih faktora koji mogu da dovedu do komplikacija, posebno ukoliko već postoji oštećenje bubrežne funkcije. Kod nekih od ovih pacijenata razvile su se ozbiljne infekcije koje u nekoliko slučajeva nisu odgovorile na intenzivnu antibiotsku terapiju. Ukoliko se perindopril koristi kod takvih pacijenata, preporučuje se periodično praćenje broja leukocita i pacijentima treba preporučiti da prijave svaki znak infekcije (npr. zapaljenje grla, povišenu telesnu temperaturu) (videti odeljak 4.8).

Renovaskularna hipertenzija

Postoji povećani rizik od hipotenzije i bubrežne insuficijencije kada se pacijenti sa bilateralnom stenozom bubrežnih arterija ili sa stenozom arterije jedinog bubrega u funkciji leče ACE inhibitorima (videti odeljak 4.3). Terapija diureticima može biti faktor koji dodatno doprinosi ovome. Gubitak funkcije bubrega se može javiti i samo sa manjim promenama u serumskom kreatininu, čak i kod pacijenata sa unilateralnom stenozom bubrežne arterije.

Hipersenzitivnost/angioedem:

Angioedem lica, ekstremiteta, usana, jezika, glotisa i/ili larinksa je retko prijavljivan kod pacijenata koji su primali inhibitore angiotenzin konvertujućeg enzima, uključujući perindopril. Ovo se može dogoditi u bilo koje vreme u toku lečenja. U ovim slučajevima terapija perindoprilom se momentalno prekida i pacijent mora biti praćen sve dok se simptomi ne povuku. U slučajevima kada edem zahvati samo lice i usne, otok se generalno povlači bez terapije, mada se antihistaminici mogu primeniti za ublažavanje simptoma.

Angioedem povezan sa edemom larinksa može biti fatalan. U slučaju kada su otokom zahvaćeni jezik, glotis ili larinks može doći do opstrukcije disajnih puteva, pa brzo treba primentiti odgovarajuću terapiju koja može uključivati supkutano primenjeni rastvor adrenalina 1: 1000 (0,3 mL – 0,5 mL) i/ili mere za oslobađanje disajnih puteva.

Prijavljeno je da je mogućnost nastanka angioedema kod crne populacije češća u odnosu na populaciju koja nije crne kože.

Pacijenti sa angioedemom u istoriji bolesti koji nije povezan sa uzimanjem ACE inhibitora, imaju povećan rizik za pojavu angioedema ukoliko su na terapiji ACE inhibitorima (videti odeljak 4.3).

Retko je prijavljivan intestinalni angioedem kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima. Pacijenti simptome opisuju kao bol u stomaku sa ili bez mučnine i povraćanja; ponekad se javlja bez oticanja lica i sa normalnim vrednostima C-1 esteraze. Angioedem je dijagnostikovao procedurama koje uključuju CT ili ultrazvuk abdomena ili pri operativnom zahvatu, a simptomi se povlače po ukidanju terapije ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem treba razmatrati u okviru diferencijalne dijagnoze kod pacijenata koji prijavljuju bol u stomaku a pri tom su na terapiji ACE inhibitorima.

Kombinacija perindoprila sa sakubitriplom/valsartanom je kontraindikovana usled povećanog rizika od nastanka angioedema (videti odeljak 4.3). Terapija kombinacijom sakubitril/valsartan se ne sme uključivati dok se ne navrš 36 časova nakon uzimanja poslednje doze perindoprila. Ukoliko se terapija sa sakubitriplom/valsartanom prekine, terapija perindoprilom se ne sme započinjati dok se ne navrš 36 sati nakon poslednje doze sakubitripla/valsartana (videti odeljke 4.3 i 4.5). Istovremena upotreba drugih NEP inhibitora (npr. racekadotril) i ACE inhibitora takođe može povećati rizik od nastanka angioedema (videti odeljak 4.5). Prema tome, potrebna je pažljiva procena odnosa koristi i rizika pre započinjanja terapije sa NEP inhibitorima (npr. racekadotrilom) kod pacijenata na terapiji perindoprilom.

Istovremena upotreba mTOR inhibitora (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Pacijenti koji istovremeno uzimaju mTOR inhibitore (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) mogu imati povećan rizik od angioedema (npr. oticanje disajnih puteva ili jezika, sa ili bez respiratornog poremećaja) (videti odeljak 4.5).

Anafilaktoidna reakcija tokom desenzibilizacije:

Bilo je izolovanih izveštaja o pacijentima koji su imali životno ugrožavajuću anafilaktoidnu reakciju dok su primali ACE inhibitore, i to tokom terapije desenzibilizacije otrovom opnokrilaca (pčela, osa). ACE inhibitore treba sa oprezom primenjivati kod desenzibilizovanih pacijenata, kao i kod onih koji su trenutno na imunoterapiji otrovima. Međutim, ove reakcije se mogu sprečiti privremenim ukidanjem ACE inhibitora najmanje 24 h pre postupka desenzibilizacije kod pacijenata kojima se ordiniraju ACE inhibitori.

Anafilaktoidna reakcija tokom LDL afereze:

Kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima, retko se javljaju životno ugrožavajuće anafilaktoidne reakcije prilikom afereze lipoproteina male gustine (LDL) dekstran sulfatom. Ove reakcije se izbegavaju privremenom obustavom ACE inhibitora pre svake afereze.

Pacijenti na hemodijalizi:

Anafilaktoidne reakcije su prijavljivane kod pacijenata na hemodijalizi membranama visoke propustljivosti (npr. AN 69®) uz konkomitantnu upotrebu ACE inhibitora. Kod ovih pacijenata treba uzeti u obzir korišćenje drugog tipa dijaliznih membrana ili primenu druge grupe antihipertenzivnih lekova.

Primarni aldosteronizam

Pacijenti sa primarnim hiperaldosteronizmom generalno ne reaguju na antihipertenzivne lekove koji deluju putem inhibicije renin-angiotenzin sistema. Zbog toga se ne preporučuje primena ovog leka.

Trudnoća:

Upotreba ACE inhibitora se ne sme započeti u toku trudnoće. Ukoliko se terapija ACE inhibitorom smatra neophodnom, pacijentkinje koje planiraju trudnoću bi trebalo da pređu na drugu terapiju antihipertenzivima koji se mogu koristiti u trudnoći. Terapija se ukida odmah po otkrivanju trudnoće, i ukoliko je neophodno, započinje sa drugom terapijom (videti odeljak 4.3 i 4.6).

Hepatička encefalopatija:

Kada je funkcija jetre oštećena, tiazidni diuretici i tiazidima-slični diuretici mogu izazvati hepatičku encefalopatiju. Ako se pojavi, primena diuretika se mora momentalno prekinuti.

Fotosenzitivnost:

Slučajevi fotosenzitivnosti su prijavljivani kod pacijenata koji su uzimali tiazide i tiazidima-slične diuretike (videti odeljak 4.8). Ukoliko se pojavi reakcija fotosenzitivnosti u toku terapije, terapiju treba prekinuti. Ukoliko je neophodno ponovo započeti primenu diuretika, potrebno je zaštititi izložene delove kože od sunčeve svetlosti ili veštačkog UVA zračenja.

Posebne predostrožnosti za primenu

Renalna funkcija:

- U slučajevima teške renalne insuficijencije (klirens kreatinina ispod 30 mL/min), terapija je kontraindikovana.
- Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ispod 60 mL/min) kontraindikovana je primena leka Triplixam koji sadrži kombinaciju perindoprila i indapamida u dozama od 10 mg / 2,5 mg (odnosno Triplixam 10 mg / 5 mg / 2,5 mg i 10 mg / 10 mg / 2,5 mg).
- Kod izvesnog broja hipertenzivnih pacijenata, bez prethodno postojećih jasnih renalnih lezija, a kod kojih analize krvi pokazuju funkcionalnu renalnu insuficijenciju, treba prekinuti sa terapijom i eventualno je početi ponovo ili sa manjom dozom ili samo sa jednom aktivnom supstancijom. Kod ovih pacijenata uobičajeno medicinsko praćenje bi trebalo da uključi čestu kontrolu koncentracije kalijuma i kreatinina, dve nedelje nakon početka terapije, a zatim svaka 2 meseca tokom stabilnog terapijskog perioda. Renalno oštećenje je uglavnom zabeleženo kod pacijenata sa teškom srčanom ili bubrežnom insuficijencijom, uključujući stenozu renalne arterije. Upotreba ovog leka se ne preporučuje kod bilateralne stenozе renalne arterije, kao i kod pacijenata sa stenozom arterije jedinog bubrega koji je u funkciji.
- Rizik od arterijske hipotenzije i/ili renalne insuficijencije (u slučaju srčane insuficijencije, gubitka vode i elektrolita itd): značajna stimulacija renin-angiotenzin-aldosteron sistema prilikom upotrebe perindoprila je posebno zapažena za vreme izraženog gubitka vode i elektrolita (stroga dijeta bez natrijuma ili produžena terapija diureticima) kod pacijenata čiji je krvni pritisak inicijalno bio nizak, u slučaju stenozе renalne arterije, kongestivnog oboljenja srca ili ciroze sa edemima i ascitom. Blokiranje ovog sistema inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima, tako može izazvati, posebno u vreme prve aplikacije i tokom prve dve nedelje terapije, iznenadni pad vrednosti krvnog pritiska i/ili povećanje vrednosti kreatinina u plazmi, pokazujući funkcionalnu renalnu insuficijenciju. Povremeno, mada retko, ovo može biti akutno i sa promenljivim vremenom nastanka. U ovakvim slučajevima, terapiju treba započeti nižim dozama i postepeno ih povećavati. Kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca ili cerebrovaskularnom ishemijskom bolešću, značajan pad krvnog pritiska može rezultovati infarktom miokarda ili cerebrovaskularnim insultom.
- Tiazidni diuretici i diuretici slični tiazidima u potpunosti su efektivni jedino kada je funkcija bubrega očuvana ili blago oštećena (koncentracija kreatinina manja od približno 25 mg/L, odnosno 220 mikromola/L za odrasle).
Kod starijih pacijenata koncentraciju kreatinina u plazmi treba da bude usklađena tako da se uzime u obzir životna dob, telesna masa i pol pacijenta.
Hipovolemija koja je posledica gubitka vode i natrijuma izazvanih diureticima, na početku terapije izaziva redukciju glomerularne filtracije. Rezultat može biti povećanje koncentracije uree i kreatinina u krvi. Ova prolazna funkcionalna bubrežna insuficijencija nema neželjene posledice kod

pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega, ali može pogoršati već postojeće već postojeće oštećenje funkcije bubrega.

- Pacijenti koji pate od renalne insuficijencije mogu uzimati amlodipin u uobičajenim dozama. Promene u koncentracijama amlodipina u plazmi nisu dovedene u vezu sa stepenom renalne insuficijencije.
- Dejstvo leka Triplixam nije testiran kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom. Kod renalne insuficijencije doze leka Triplixam treba da budu jednake onima u kojima bi pojedinačne komponente bile uzimane odvojeno.

Hipotenzija i gubitak vode i natrijuma:

- Postoji rizik od iznenadne hipotenzije u prisustvu prethodnog smanjenja koncentracije natrijuma u krvi (uglavnom kod osoba sa stenozom renalne arterije). Iz tog razloga treba ispitati sve potencijalne uzroke nastanka elektrolitnog disbalansa i dehidracije, koji mogu nastati kao posledica postojeće dijareje ili povraćanja. Kod takvih pacijenata treba redovno pratiti koncentraciju elektrolita u plazmi. Značajna hipotenzija može zahtevati intravensku infuziju fiziološkog rastvora. Prolazna hipotenzija ne predstavlja kontraindikaciju za nastavak lečenja. Posle uspostavljanja zadovoljavajućeg volumena krvi i krvnog pritiska, terapija se može ponovo započeti, ili redukovanom dozom ili samo sa jednom aktivnom supstancom.
- Sniženje koncentracije natrijuma može biti asimptomatsko u početku, pa je zato neophodno redovno testiranje. Testiranje bi trebalo češće obavljati kod starijih i kod pacijenata sa cirozom (videti odeljke 4.8 i 4.9).
- Svaka terapija diureticima može izaizvati hiponatremiju, ponekad sa veoma ozbiljnim posledicama. Hiponatremija sa hipovolemijom može biti odgovorna za dehidraciju i ortostatsku hipotenziju. Istovremeni gubitak hloridnih jona može dovesti do sekundarne kompenzatorne metaboličke alkaloze: učestalost i stepen ovog dejstva su mali.

Koncentracija kalijuma:

- Kombinacija perindoprila sa indapamidom i amlodipinom ne sprečava pojavu hipokalemije, posebno kod pacijenata sa dijabetesom ili pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Kao sa bilo kojim antihipertenzivnim lekom koji sadrži diuretik, treba sprovoditi redovnu kontrolu koncentracije kalijuma u plazmi.
- Kod nekih pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, uključujući i perindopril, uočena je povećana koncentracija kalijuma u serumu. Faktori rizika koji dovode do hiperkalemije uključuju insuficijenciju bubrega, pogoršanje funkcije bubrega, starosnu dob (preko 70 godina), dijabetes melitus, interkurentne događaje, posebno dehidraciju, akutnu srčanu dekompenzaciju, metaboličku acidozu i konkomitantnu primenu diuretika koji štede kalijum (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren, amilorid), suplemente kalijuma ili supstituente za so koji sadrže kalijum. Rizik je povećan i kod onih pacijenata koji uzimaju lekove koji povećavaju koncentraciju kalijuma u serumu (npr. heparin, kotrimoksazol – poznat i kao trimetoprim/sulfametoksazol). Upotreba suplemenata kalijuma, diuretika koji štede kalijum ili soli koje sadrže kalijum, naročito kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega može dovesti do značajnog povećanja koncentracije kalijuma u serumu. Hiperkalijemija može prouzrokovati teške, ponekad fatalne aritmije. Ukoliko je istovremena upotreba prethodno navedenih proizvoda neophodna i ne može se izbeći, treba je sprovoditi uz veliki oprez i često praćenje koncentracije kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

Smanjenje kalijuma sa hipokalemijom je veliki rizik kod upotrebe tiazidnih diuretika i diuretika sličnih tiazidima. Rizik smanjenja koncentracije kalijuma ($< 3,4$ mmol/L) treba sprečiti u nekim visoko rizičnim populacijama, kakve su starije osobe i/ili slabo uhranjene osobe, bez obzira na to da li uzimaju više lekova ili ne, kod pacijenti sa cirozom praćenom edemom i ascitesom, kao i kod pacijenta sa koronarnom bolešću i kod pacijenta sa insuficijencijom srca.

U ovim slučajevima hipokalemija povećava kardiotsičnost srčanih glikozida i rizik od poremećaja srčanog ritma.

Pacijenti kod kojih je prisutan produžen QT interval takođe podležu riziku, bez obzira na to da li je uzrok kongenitalni ili jatrogeni.

Hipokalemija, kao i bradikardija, deluju kao faktori koji pospešuju nastanak teških poremećaja ritma, posebno pojavu *torsade de pointes*, što može imati fatalan ishod.

U svim slučajevima je neophodno češće kontrolisanje koncentracije kalijuma. Prvo merenje koncentracije kalijuma u plazmi treba uraditi obaviti u prvoj nedelji terapije.

Ako je utvrđena mala koncentracije kalijuma, neophodno ih je korigovati.

Koncentracija kalcijuma:

Tiazidni diuretici i tiazidima-slični diuretici mogu smanjiti izlučivanje kalcijuma urinom i dovesti do blagog i prolaznog povećanje koncentracije kalcijuma u plazmi. Značajno povećanje koncentracije kalcijuma može biti povezano sa nedijagnostikovanim hiperparatireoidizmom. U ovim slučajevima terapija se prekida do ispitivanja paratiroidne funkcije (videti odeljak 4.8).

Renovaskularna hipertenzija:

Terapija za renovaskularnu hipertenziju je revaskularizacija. Ipak, ACE inhibitori mogu biti korisni kod pacijenata koji čekaju korektivnu operaciju ili kod pacijenata kod kojih operacija nije moguća.

Ako je lek Triplixam propisan pacijentu sa potvrđenom ili suspektom stenozom bubrežne arterije, terapiju bi trebalo započeti u bolničkim uslovima sa niskom dozom, dok bi renalnu funkciju i koncentraciju kalijuma trebalo pratiti, jer se kod nekih pacijenata može razviti funkcionalna renalna insuficijencija koja je reverzibilna kada se terapija obustavi.

Kašalj:

Tokom primene inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima zabeleženi su slučajevi pojave suvog kašlja. On je karakterističan po svojoj upornosti i po tome što nestaje kada se prestane sa terapijom. Treba uzeti u obzir jatrogenu etiologiju u slučaju pojave ovog simptoma. Ukoliko ipak postoji razlog za propisivanje inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima, nastavak terapije može biti razmotren.

Ateroskleroza:

Rizik od pojave hipotenzije postoji kod svih pacijenata, ali bi posebno trebalo obratiti pažnju na pacijente sa ishemijskom bolešću srca ili insuficijencijom cerebralne cirkulacije i započeti terapiju manjim dozama.

Hipertenzivna kriza:

Bezbednost i efikasnost primene amlodipina u hipertenzivnoj krizi nisu utvrđene.

Srčana insuficijencija/teška srčana insuficijencija:

Pacijente sa srčanom insuficijencijom moraju se oprezno lečiti.

U dugotrajnoj, placebo kontrolisanoj studiji kod pacijenata sa teškom insuficijencijom srca (III i IV stepen prema NYHA klasifikaciji) učestalost pojave plućnog edema je bila viša u grupi koja je primala amlodipin nego u grupi koja je primala placebo. Kalcijumske blokatore, uključujući amlodipin, treba davati sa oprezom kod pacijenta sa hroničnom srčanom insuficijencijom, jer mogu povećati rizik od pojave kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

Kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom (IV stepen), terapiju bi trebalo započeti pod medicinskim nadzorom i to smanjenom početnom dozom. Kod hipertenzivnih pacijenata sa srčanom insuficijencijom, ne bi trebalo obustavljati terapiju beta-blokatorima, već samo dodati ACE inhibitor terapiji beta-blokatorom.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska / Hipertrofična kardiomiopatija:

ACE inhibitore treba sa oprezom koristiti kod pacijenata sa opstrukcijom protoka krvi u levoj komori.

Pacijenti sa dijabetesom:

Kod pacijenata sa insulin-zavisnim dijabetes melitusom (spontana tendencija ka povećanju koncentracije kalijuma), terapiju bi trebalo započeti u manjim inicijalnim dozama i pod medicinskim nadzorom.

U toku prvog meseca terapije ACE inhibitorima kod pacijenata sa dijabetesom lečenih oralnim antidijabeticima ili insulinom, trebalo bi redovno pratiti koncentraciju glukoze u krvi.

Kontrola koncentracije glukoze u krvi je značajna za pacijente sa dijabetesom, posebno kada je koncentracija kalijuma niska.

Etničke razlike:

Kao i drugi ACE inhibitori, perindopril je manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod pacijenata crne populacije, verovatno zbog učestalije pojave niskog nivoa renina kod pacijenata crne populacije sa povišenim krvnim pritiskom.

Hirurgija / Anestezija:

Inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima mogu dovesti do hipotenzije kada se primenjuje anestezija, posebno kada se kao anestetik koristi lek sa hipotenzivnim potencijalom.

Zbog toga se preporučuje da se terapija inhibitorima angiotenzin konvertujućeg enzima dugog dejstva, kao što je perindopril prekine, ukoliko je moguće jedan dan pre hirurške intervencije.

Oštećenje jetre:

Upotreba ACE inhibitora je retko bila povezana sa sindromom koji počinje sa holestatskom žuticom i progredira u fulminantnu hepatičku nekrozu, a ponekad i smrt. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije poznat. Kod pacijenata kod kojih dođe do pojave žutice ili do povišenja hepatičkih enzima u toku terapije ACE inhibitorima, treba ukinuti primenu ACE inhibitora, i obezbediti medicinsko praćenje ovih pacijenata (videti odeljak 4.8).

Poluvreme eliminacije amlodipina je produženo, dok su vrednosti PIK više kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Ne postoje preporuke za doziranje, zato amlodipin kod ovih pacijenata treba primenjivati u manjim dozama i uz oprez, kako pri njegovom uvođenju u terapiju, tako i pri povećanju njegove doze. Kod pacijenata sa težim oštećenjem jetre neophodna je sporija titracija doze, kao i pažljiv monitoring pacijenta.

Dejstvo leka Triplixam kao fiksne kombinacije, nije bilo ispitivano kod pacijenata sa hepatičkom disfunkcijom. Uzimajući u obzir dejstvo svake pojedinačne komponente ove fiksne kombinacije, lek Triplixam je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, dok ga pacijentima sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre treba davati uz oprez.

Mokraćna kiselina:

Verovatnoća za pojavu napada gihta može biti povećana kod pacijenata sa hiperurikemijom.

Stariji pacijenti:

Pre početka terapije treba ispitati funkciju bubrega i koncentraciju kalijuma u krvi. Početnu dozu leka treba zatim prilagođavati prema tome na koji način se menjaju vrednosti krvnog pritiska, posebno u slučajevima gubitka vode i elektrolita, da bi se izbegao iznenadni nastanak hipotenzije.

Kod starijih pacijenata dozu amlodipina treba oprezno povećavati (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Pomoćne supstance:

Natrijum:

Lek Triplixam sadrži manje od 1mmol natrijuma (23 mg) po dozi, to jest suštinski je „bez natrijuma“.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Podaci dobijeni iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS) kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana sa većom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalemija i smanjena funkcija bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega) u poređenju sa primenom samo jednog leka koji deluje na RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Lekovi koji dovode do hiperkalemije:

Neki lekovi ili grupe lekova mogu povećati pojavu hiperkalemije: aliskiren, soli kalijuma, diuretici koji štede kalijum, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, NSAID, heparini, imunosupresivni lekovi, kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim. Kombinacija ovih lekova povećava rizik od hiperkalemije.

Istovremena primena koja je kontraindikovana (videti odeljak 4.3):

Aliskiren: Kod pacijenata sa dijabetesom ili pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, povećan je rizik od hiperkalemije, pogoršanja funkcije bubrega i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Ekstrakorporalne terapije: Ekstrakorporalne terapije koje dovode do kontakta krvi sa negativno naelektrisanim površinama poput dijalize ili hemofiltracije sa određenim membranama visokog fluksa (npr. poliakrilonitrilne membrane) i afereza lipoproteina male gustine dekstran sulfatom usled povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (videti odeljak 4.3). Ukoliko je takva terapija neophodna, trebalo bi razmotriti upotrebu druge vrste dijaliznih membrana ili druge grupe antihipertenzivnih lekova.

Sakubitril/valsartan: Istovremena upotreba perindoprila sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovana pošto istovremena inhibicija neprilizina i ACE može povećati rizik od angioedema. Sakubitril/valsartan se ne sme započinjati do 36 sati nakon uzimanja poslednje doze terapije perindoprilom. Terapija perindoprilom se ne sme započinjati tokom 36 sati nakon poslednje doze sakubitrila/valsartana (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Istovremena primena koja se ne preporučuje

Komponenta	Poznata interakcija	Interakcija
perindopril/ indapamid	litijum	Reverzibilno povećanje koncentracije litijuma u serumu i toksičnosti je prijavljeno tokom istovremene uporebe litijuma sa ACE inhibitorima. Upotreba kombinacije perindoprila sa indapamidom uz litijum se ne preporučuje, ali ukoliko se upotreba kombinacije pokaže kao neophodna, trebalo bi pažljivo pratiti koncentraciju litijuma (videti odeljak 4.4).
perindopril	aliskiren	Kod pacijenata koji ne spadaju u grupu onih sa dijabetesom ili oštećenjem funkcije bubrega, rizik od hiperkalemije, pogoršanja funkcije bubrega i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta je povećan (videti odeljak 4.4).
	Istovremena terapija sa ACE inhibitorima i blokatorima angiotenzin II receptora	U literaturi je zabeleženo da je kod pacijenata sa utvrđenom aterosklerozom, srčanom insuficijencijom ili dijabetesom sa krajnjim oštećenjem organa, istovremena terapija sa ACE inhibitorima i antagonistima angiotenzin II receptora povezana sa većom učestalošću hipotenzije, sinkope, hiperkalemije i pogoršanja funkcije bubrega (uključujući akutnu insuficijenciju bubrega) u poređenju sa primenom samo jednog leka koji deluje na renin-angiotenzin-aldosteron sistem. Dvostruka blokada (npr. uporednom primenom ACE inhibitora i antagoniste angiotenzin II receptora) treba da bude limitirana samo na individualne slučajeve uz redovno praćenje funkcije bubrega, koncentracije kalijuma i krvnog pritiska (videti odeljak 4.4).
	estramustin	Postoji rizik od pogoršanja neželjenih dejstava, kao što je angioneurotski edem (angioedem).
	diuretici koji štede kalijum (triamteren, amilorid...), kalijum (soli)	Hiperkalemija (potencijalno letalna) naročito u kombinaciji sa insuficijencijom bubrega (aditivno hiperkalemijsko dejstvo). Kombinacija perindoprila sa prethodno-pomenutim lekovima nije preporučljiva (videti odeljak 4.4). Ako je i pored toga, uporedna primena ovih lekova indikovana, onda je treba sprovoditi uz oprez i uz često praćenje koncentracije kalijuma u serumu. Za upotrebu spironolaktona u srčanoj insuficijenciji, pogledati „Kombinacije koje zahtevaju posebnu pažnju“.
	Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol)	Pacijenti na istovremenoj terapiji sa kotrimoksazolom (trimetoprim/sulfametoksazol) mogu imati povećani rizik od hiperkalemije (videti odeljak 4.4).

amlodipin	dantrolen (infuzija)	Kod životinja se uočavaju smrtonosne ventrikularne fibrilacije i kardiovaskularni kolaps nakon primene verapamila i i.v. dantrolena. Usled rizika od pojave hiperkalemije preporučuje se izbegavanje uzimanja blokatora kalcijumskih kanala kao što je amlodipin kod pacijenata podložnih malignoj hipertermiji kao i u lečenju maligne hipertermije.
	grejpfrut ili sok od grejpfruta	Bioraspoloživost može biti povećana kod nekih pacijenata, što može rezultirati pojačanim dejstvom smanjenja krvnog pritiska.

Istovremene primene koje zahtevaju poseban oprez

Komponenta	Poznata interakcija sa sledećim lekom	Interakcija
perindopril/ indapamid	baklofen	Pojačava antihipertenzivno dejstvo. Kontrolisati krvni pritisak i prilagoditi dozu antihipertenziva ako je neophodno.
	nesteroidni antiinflamatorni lekovi (uključujući acetilsalicilnu kiselinu u velikim dozama)	Kada se ACE inhibitori primenjuju istovremeno sa NSAIL (npr. acetilsalicilna kiselina u dozama koje imaju antiinflamatorno dejstvo, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL) može doći do smanjenja antihipertenzivnog dejstva. Istovremena primena, ACE inhibitori i NSAIL mogu dovesti do pogoršanja funkcije bubrega uključujući i akutnu insuficijenciju bubrega, kao i do povećanja koncentracije serumskog kalijuma, naročito kod pacijenata sa već postojećom oslabljenom funkcijom bubrega. Ovu kombinaciju bi trebalo primenjivati sa oprezom, posebno kod starijih pacijenata. Pacijente treba na odgovarajući način hidrirati, a treba razmotriti i praćenje funkcije bubrega nakon uvođenja istovremene terapije, i povremeno nakon toga.
perindopril	antidiabetici (insulin, oralni hipoglikemici)	Epidemiološke studije su pokazale da istovremena primena ACE inhibitora i antidiabeticima (insulin ili oralni hipoglikemici) može dovesti do povećanog dejstva na smanjenje koncentracije glukoze u krvi uz rizik od pojave hipoglikemije. Ova pojava je izgleda češća tokom prvih nedelja kombinovane terapije i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.
	diuretici koji ne štede kalijum	Pacijenti na terapiji diureticima, naročito oni kod kojih je zapremina telesne tečnosti i/ili soli smanjena, mogu doživeti izrazito smanjenje krvnog pritiska nakon započinjanja terapije ACE inhibitorom. Mogućnost hipotenzivnog dejstva može se smanjiti obustavom primene diuretika, povećanim unosom tečnosti ili elektrolita, pre početka terapije sa malim i rastućim dozama perindoprila. U slučaju arterijske hipertenzije, kada je prethodna terapija mogla uzrokovati smanjenje koncentracije elektrolita/tečnosti, mora se isključiti diuretik pre uvođenja ACE inhibitora u kom slučaju se diuretik koji ne šteti kalijum može kasnije ponovo uvesti, ili započeti terapiju malom dozom ACE inhibitora i postepeno je povećavati. Kod srčane insuficijencije lečene diureticima, primenu ACE inhibitora treba započeti sa veoma malom dozom, po mogućstvu nakon smanjenja doze povezanog diuretika koji ne šteti kalijum. U svim slučajevima, bubrežna funkcija (koncentracija kreatinina) se mora pratiti tokom prvih nekoliko nedelja terapije ACE inhibitorom.

	diuretici koji štede kalijum (eplerenon, spironolakton)	U slučaju terapije eplerenonom ili spironolaktonom u dozama od 12,5 mg do 50 mg na dan i sa malim dozama ACE inhibitora: U terapiji srčane insuficijencije klase II-IV (prema NYHA klasifikaciji) sa ejekcionom frakcijom <40%, prethodno lečenom ACE inhibitorima i diureticima Henleove petlje, postoji rizik od pojave hiperkalemije, potencijalno letalne, naročito u slučaju nepridržavanja propisanih preporuka vezanih za primenu ove kombinacije. Pre početka primene ove kombinacije, treba proveriti da kod pacijenta nisu prisutne hiperkalemija i oštećenja funkcije bubrega. Preporučuje se pažljivo praćenje kalemije i kreatinemije jednom nedeljno tokom prvog meseca, a potom jednom mesečno.
	Racekadotril	Poznato je da ACE inhibitori (npr. perindopril) mogu da izazivaju angioedem. Ovaj rizik može biti povećan kada se primenjuju zajedno sa racekadotrilom (lek koji se koristi kod akutne dijareje).
	mTOR inhibitori (npr. sirolimus, temsirolimus)	Pacijenti koji istovremeno uzimaju terapiju mTOR inhibitorima mogu imati povećan rizik od pojave angioedema (videti odeljak 4.4)
indapamid	lekovi koji izazivaju <i>torsades de pointes</i>	Zbog rizika od pojave hipokalemije, indapamid treba oprezno primenjivati sa lekovima koji izazivaju <i>torsades de pointes</i> , kao što su: <ul style="list-style-type: none"> - antiaritmici klase IA (hinidin, hidrohinidin, dizopiramid); - antiaritmici klase III (amjodaron, dofetilid, ibutilid, bretilijum, sotalol); - neki neuroleptici (hlorpromazin, ciamemazin, levomepromazin, tioridazin, trifluoperazin), benzamidi (amisulpirid, sulpirid, sultoprid, tiaprid), butirofenoni (droperidol, haloperidol), ostali neuroleptici (pimozid); - drugi lekovi kao što su bepridil, cisaprid, difemanil, i.v. eritromicin, halofantrin, mizolastin, moksifloksacin, pentamidin, sparfloksacin, i.v. vinkamin, metadon, astemizol, terfenadin. Prevenција niskog nivoa kalijuma i korekcija ako je neophodno: monitoring QT intervala.
	amfotericin B (i.v. način primene), glukokortikoidi i mineralokortikoidi (sistemska primena), tetrakosaktid, stimulantni laksativi	Povećavaju rizik od male koncentracije kalijuma (aditivno dejstvo). Neophodno je praćenje koncentracije kalijuma i, po potrebi, njeno korigovanje; poseban oprez je neophodan u slučaju terapije kardiotoničnim glikozidima. Treba koristiti nestimulantne laksative.
	kardiotonični glikozidi	Mala koncentracija kalijuma potencira toksično dejstvo kardiotoničnih glikozida. Treba pratiti koncentraciju kalijuma i EKG, i ukoliko je potrebno, ponovo proceniti terapiju.
	alopurinol	Istovremena terapija sa indapamidom može dovesti do povećanja incidence reakcija hipersenzitivnosti na alopurinol.
amlodipin	induktori CYP3A4	Nakon istvremene primene poznatih induktora CYP3A4, koncentracije amlodipina u plazmi mogu varirati. Takođe, krvni pritisak bi trebalo pratiti i razmotriti prilagođavanje doze kako tokom tako i nakon istovremene primene sa lekova koji su naročito jaki induktori CYP3A4 (npr. rifampicin, kantarion - <i>Hypericum perforatum</i>).
	inhibitori CYP3A4	Konkomitantna upotreba amlodipina sa jakim ili umerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azoli, makrolidi kao što je eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) može dovesti do povećanja izloženosti amlodipinu. Klinički značaj ovih

farmakokinetičkih varijacija može da bude kod starijih pacijenata. Kliničko praćenje i prilagođavanje doze mogu biti neophodni. Postoji povećani rizik od hipotenzije kod pacijenata koji primaju klaritromicin sa amlodipinom. Pažljivo praćenje je preporučeno kada se amlodipin primenjuje sa klaritromicinom.

Istovremena primena koja zahteva izvesnu pažnju:

Komponenta	Poznata interakcija sa sledećim lekom	Interakcija
perindopril/ indapamid/ amlodipin	imipraminu slični antidepresivi (triciklični), neuroleptici	Povećano antihipertenzivno dejstvo i povećanje rizika od ortostatske hipotenzije (aditivni efekt).
	drugi antihipertenzivni lekovi	Upotreba drugih antihipertenzivnih lekova može dodatno sniziti krvni pritisak.
	kortikosteroidi, tetrakosaktid	Smanjuju antihipertenzivno dejstvo (retencija soli i vode izazvana kortikosteroidima).
perindopril	antihipertenzivni agensi i vazodilatatori	Istovremena primena sa nitroglicerinom i drugim nitratima, ili drugim vazodilatatorima može dodatno sniziti krvni pritisak.
	alopurinol, citostatici ili imunosupresivi, sistemski kortikosteroidi ili prokainamid	Istovremena primena sa ACE inhibitorima može povećati rizik od nastanka leukopenije.
	anestetici	ACE inhibitori mogu pojačati hipotenzivno dejstvo nekih anestetičkih lekova.
	diuretici (tiazidni diuretici ili diuretici Henleove petlje)	Prethodna terapija velikim dozama diuretika može dovesti do smanjenja volumena tečnosti i rizika od hipotenzije na početku terapije perindoprilom.
	gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin)	Povećan je rizik od pojave angioedema, zbog smanjene aktivnosti dipeptidil peptidaze IV (DPP-IV), kod pacijenata koji istovremeno uzimaju ACE inhibitor.
	simpatomimetici	Simpatomimetici mogu da umanje antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.
zlatu	Retko su zabeležene nitritoidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica, mučninu, povraćanje i hipotenziju) kod pacijenata koji su bili na terapiji injekcijama zlata (natrijum-aurotiomalat) i istovremenoj terapiji ACE inhibitorima, uključujući i perindopril	
indapamid	metformin	Laktatna acidoza usled primene metformina izazvana mogućom insuficijencijom bubrega povezanom sa primenom diuretika, i posebno diuretika Henleove petlje. Ne koristiti metformin kada je koncentracija kreatinina u plazmi iznad 15 mg/L (135 mikromol/L) kod muškaraca i 12 mg/L (110 mikromol/L) kod žena.
	jodirana sredstva	U slučajevima dehidratacije izazvane diureticima postoji povećan rizik od akutne insuficijencije bubrega, posebno kada se koriste velike doze jodiranih kontrastnih sredstava. Treba sprovesti rehidraciju pre primene jodiranih jedinjenja.
	kalcijum (soli)	Rizik od povećanja koncentracije kalcijuma zbog smanjene eliminacije kalcijuma urinom.

	ciklosporin	Rizik od povećanja koncentracije kreatinina bez promena cirkulišuće koncentracije ciklosporina, čak i kada nema gubitka vode i soli.
amlodipin	atorvastatin, digoksin, varfarin	U kliničkim studijama interakcija, amlodipin nije imao uticaja na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.
	Takrolimus	Postoji rizik od povećane koncentracije takrolimusa u krvi kada se istovremeno primenjuje sa amlodipinom. Da bi se sprečila toksičnost takrolimusa, prilikom primene amlodipina kod pacijenata koji su na terapiji takrolimusom treba pratiti koncentracije takrolimusa u krvi i prilagoditi dozu takrolimusa kada je to potrebno.
	Mehanistička meta rapamicina (mTOR) inhibitora	mTOR inhibitori kao što su sirolimusa, temsirolimusa i everolimusa su supstrati za CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A. Sa istovremenom upotrebom mTOR inhibitora, amlodipin može povećati izloženost mTOR inhibitorima.
	Ciklosporin	Studije interakcija između ciklosporina i amlodipina nisu sprovedene kod zdravih dobrovoljaca, kao ni kod drugih populacija osim kod pacijenata kod kojih je izvršena transplantacija bubrega, gde je primećeno varijabilno povećanje minimalnih koncentracija ciklosporina (u proseku 0% - 40%). Kod pacijenata na amlodipinu kod kojih je izvršena transplantacija bubrega treba razmotriti praćenje koncentracija ciklosporina, a dozu ciklosporina treba smanjiti po potrebi.
	simvastatin	Istovremena primena ponovljenih doza od 10 mg amlodipina sa 80 mg simvastatina je rezultovala povećanju bioraspoloživosti simvastatina od 77%, u poređenju sa simvastatinom datim bez amlodipina. Dozu simvastatina bi kod pacijenata koju uzimaju amlodipin trebalo ograničiti na 20 mg na dan.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Na osnovu podataka o pojedinačnim aktivnim supstancama vezano za trudnoću i dojenje:

Primena leka Triplixam se ne preporučuje u prvom trimestru trudnoće. Lek Triplixam je kontraindikovano tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće.

Primena leka Triplixam je kontraindikovano tokom dojenja. Zbog toga se mora doneti odluka da li da se prekine dojenje ili da se prekine terapija lekom Triplixam, imajući u vidu značaj ove terapije za majku.

Trudnoća:

U vezi sa perindoprilom:

Ne preporučuje se primena ACE inhibitora tokom prvog trimestra trudnoće (videti odeljak 4.4). Primena ACE inhibitora je kontraindikovana tokom drugog i trećeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.3 i 4.4).

Na osnovu epidemioloških podataka vezanih za rizik od nastanka teratogenosti usled izloženosti ACE inhibitorima u toku prvog trimestra trudnoće, nije se mogao doneti konačan zaključak, ali malo povećanje rizika se ne može isključiti. Ukoliko nastavak terapije ACE inhibitorima nije neophodan, pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba da pređu na drugu terapiju, koje imaju utvrđen bezbednosni profil za primenu tokom trudnoće. Kada se trudnoća utvrdi, terapiju ACE inhibitorima treba odmah obustaviti, i treba započeti sa drugom terapijom.

Primena ACE inhibitora u toku drugog i trećeg trimestra trudnoće izaziva fetotoksičnost (smanjena funkcija bubrega, oligohidramnion, usporeno okoštavanje lobanje) i neonatalne toksičnosti (insuficijencija bubrega, hipotenzija, hiperkalemija) (videti odeljak 5.3).

Ukoliko su ACE inhibitori upotrebljavani od drugog trimestra trudnoće, preporučuje se ultrazvučno praćenje funkcije bubrega i lobanje.

Odojčad, čije su majke uzimale ACE inhibitore, treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave hipotenzije (videti odeljak 4.3 i 4.4).

Povezano sa indapamidom:

Nema podataka ili su podaci o primeni indapamida kod trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoće). Produžena izloženost tiazidima u toku trećeg trimestra trudnoće može smanjiti volumen plazme majke, kao i uteroplacentarni protok krvi, što može uzrokovati fetoplacentarnu ishemiju i usporavanje rasta.

Dodatno, prijavljeni su retki slučajevi hipoglikemije i trombocitopenije kod novorođenčadi koja su bila izložena leku neposredno pred porođaj.

Studije na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektno štetna dejstva u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3).

Povezano sa amlodipinom:

Bezbednost primene amlodipina tokom trudnoće kod ljudi nije utvrđena.

U ispitivanjima na životinjama primećena je reproduktivna toksičnost pri velikim dozama (videti odeljak 5.3).

Dojenje:

Primena leka Triplixam je kontraindikovana tokom perioda dojenja.

Povezano sa perindoprilom:

S obzirom na to da podaci u vezi upotrebe perindoprila tokom dojenja nisu dostupni, perindopril se ne preporučuje tokom perioda dojenja, već se preporučuje druga terapija lekovima sa bolje utvrđenim bezbednosnim profilom, naročito tokom dojenja novorođenčeta ili prevremeno rođenih beba.

Povezano sa indapamidom:

Nema dovoljno podataka o izlučivanju indapamida/metabolita u majčino mleko. Može doći do preosetljivosti na derivate sulfonamida i hipokalemije. Ne može se isključiti rizik po novorođenčad/odojčad. Indapamid je srodan tiazidnim diureticima koji su bili povezani sa smanjenjem ili čak prestankom laktacije kada se primenjuju tokom dojenja.

Povezano sa amlodipinom:

Amlodipin se izlučuje u majčino mleko. Udeo doze koju dobije odojče u odnosu na dozu koju primi majka se procenjuje sa interkvartilnim rasponom na 3–7%, a maksimalno 15%. Dejstvo amlodipina na odojče nije poznato.

Plodnost

Povezano sa perindoprilom i indapamidom:

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu pokazale uticaj na plodnost kod ženki i mužjaka pacova (videti odeljak 5.3). Dejstvo na plodnost kod ljudi se ne očekuje.

Povezano sa amlodipinom:

Reverzibilne biohemijske promene u glavi spermatozoida su prijavljene kod nekih pacijenata koji su bili na terapiji blokatorima kalcijumskih kanala. Klinički podaci koji se odnose na potencijalno dejstvo amlodipina na plodnost su nedovoljni.

U jednoj studiji na pacovima su primećena neželjena dejstva na plodnost mužjaka (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije uticaja leka Triplixam na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

Perindopril i indapamid ne utiču na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama, ali kod nekih pacijenata može doći do pada krvnog pritiska.

Amlodipin može imati mali ili umeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Ako pacijent pati od vrtoglavice, glavobolje, slabosti, zamora ili mučnine, njegova sposobnost reagovanja može biti smanjena. Kao rezultat toga, sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama može biti smanjena. Potreban je oprez, naročito na početku terapije.

4.8. Neželjena dejstva

a. Sažetak bezbednosnog profila

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivana neželjene reakcije pri upotrebi perindoprila, indapamida i amlodipina pojedinačno su: vrtoglavica, glavobolja, parestezija, somnolencija, disgeuzija, oštećenje vida, diplopija, tinitus, vertigo, palpitacije, crvenilo lica, hipotenzija (i događaji povezani sa hipotenzijom), kašalj, dispneja, gastrointestinalni poremećaji, bol u abdomenu, konstipacija, dijareja, dispepsija, mučnina, povraćanje, promene u ritmu pražnjenja creva), pruritus, osip, makulopapularni osip, mišićni spazmi, otok zglobova, astenija, edem i umor.

b. Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U toku terapije perindoprilom, indapamidom ili amlodipinom primećena su sledeća neželjena dejstva, pri čemu je učestalost definisana na sledeći način:

Veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$); nepoznato (ne mogu se utvrditi na osnovu raspoloživih podataka).

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva pri upotrebi perindoprila, indapamida i amlodipina pojedinačno su: ošamućenost, glavobolja, parestezija, somnolencija, disgeuzija, oštećenje vida, diplopija, tinitus, vrtoglavica, palpitacije, crvenilo lica, hipotenzija (i događaji povezani sa hipotenzijom), kašalj, dispneja, gastrointestinalni poremećaji (abdominalni bol, opstipacija, dijareja, dispepsija, mučnina, povraćanje, promene u ritmu pražnjenja creva), pruritus, osip, makulopapularni osip, mišićni spazmi, otok zglobova, astenija, edem i umor.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U toku terapije perindoprilom, indapamidom ili amlodipinom primećena su sledeća neželjena dejstva koja su rangirana prema sledećoj učestalosti:

Veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija sistema organa	Neželjena dejstva	Učestalost		
		Perindopril	Indapamid	Amlodipin
Infekcije i infestacije	Rinitis	Veoma retko	-	Povremeno
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Eozinofilija	Povremeno*	-	-
	Agranulocitoza (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	Veoma retko	-
	Aplastična anemija	-	Veoma retko	-
	Pancitopenija	Veoma retko	-	-
	Leukopenija (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	Veoma retko	Veoma retko
	Neutropenija (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	-	-
	Hemolitička anemija	Veoma retko	Veoma retko	-
	Trombocitopenija (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	Veoma retko	Veoma retko

Endokrini poremećaji	Sindrom nedovoljne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)	Veoma retko	-	-
Poremećaji imunskog sistema	Hipersenzitivnost	-	Povremeno	Veoma retko
Poremećaj metabolizma i ishrane	Hipoglikemija (videti odeljke 4.4 i 4.5)	Povremeno*	-	-
	Hiperkalemija, reverzibilna po obustavi terapije (videti odeljak 4.4)	Povremeno*	-	-
	Hiponatremija (videti odeljak 4.4)	Povremeno*	Nepoznato	-
	Hiperglikemija	-	-	Veoma retko
	Hiperkalcemija	-	Veoma retko	-
	Smanjenje koncentracije kalijuma sa hipokalemijom, naročito ozbiljan oblik kod nekih populacija sa visokim rizikom (videti odeljak 4.4)	-	Nepoznato	-
Psihijatrijski poremećaji	Insomnija	-	-	Povremeno
	Promene raspoloženja (uključujući anksioznost)	Povremeno	-	Povremeno
	Depresija	-	-	Povremeno
	Poremećaj spavanja	Povremeno	-	-
	Konfuzija	-	-	Retko
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica	Često	-	Često
	Glavobolja	Često	Retko	Često
	Parestezija	Često	Retko	Povremeno
	Somnolencija	Povremeno*	-	Često
	Hipoestezija	-	-	Povremeno
	Disgeuzija	Često	-	Povremeno
	Tremor	-	-	Povremeno
	Sinkopa	Povremeno*	Nepoznato	Povremeno
	Hipertonija	-	-	Veoma retko
	Periferna neuropatija	-	-	Veoma retko
	Ekstrapiramidalni poremećaji (ekstrapiramidalni sindrom)	-	-	Nepoznato
	Moždani udar, moguće kao posledica prekomerne hipotenzije kod pacijenata sa visokim rizikom (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	-	-
	Mogućnost nastanka hepatičke encefalopatije u slučaju insuficijencije jetre (videti odeljke 4.3 i 4.4)	-	Nepoznato	-
	Poremećaji oka	Oštećenje vida	Često	Nepoznato
Diplopija		-	-	Često
Miopija		-	Nepoznato	-
Zamućen vid		-	Nepoznato	-
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	Često	-	Povremeno
	Vertigo	Često	Retko	-
Kardiološki poremećaji	Palpitacije	Povremeno*	-	Često
	Tahikardija	Povremeno*	-	-
	Angina pectoris (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	-	-
	Aritmija (uključujući i bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijalnu fibrilaciju)	Veoma retko	Veoma retko	Povremeno

	Infarkt miokarda, moguće zbog prekomerne hipotenzije kod pacijenata sa visokim rizikom (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	-	Veoma retko
	<i>Torsade de pointes</i> (potencijalno fatalne) (videti odeljke 4.4 i 4.5)	-	Nepoznato	-
Vaskularni poremećaji	Naleti crvenila	-	-	Često
	Hipotenzija (i dejstva povezani sa hipotenzijom) (videti odeljak 4.4)	Često	Veoma retko	Povremeno
	Vaskulitis	Povremeno*	-	Veoma retko
	<i>Raynaud</i> fenomen	Nepoznato	-	-
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Kašalj (videti odeljak 4.4)	Često	-	Povremeno
	Dispneja	Često	-	Često
	Bronhospazam	Povremeno	-	-
	Eozinofilna pneumonija	Veoma retko	-	-
Gastrointestinalni poremećaji	Bol u abdomenu	Često	-	Često
	Konstipacija	Često	Retko	Često
	Dijareja	Često	-	Često
	Dispepsija	Često	-	Često
	Mučnina	Često	Retko	Često
	Povraćanje	Često	Povremeno	Povremeno
	Suvoća usta	Povremeno	Retko	Povremeno
	Poremećaj pražnjenja creva	-	-	Često
	Hiperplazija gingiva	-	-	Veoma retko
	Pankreatitis	Veoma retko	Veoma retko	Veoma retko
	Gastritis	-	-	Veoma retko
Hepatobilijarni poremećaji	Hepatitis (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	Nepoznato	Veoma retko
	Žutica	-	-	Veoma retko
	Poremećaj funkcija jetre	-	Veoma retko	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Često	-	Povremeno
	Osip	Često	-	Povremeno
	Makulopapularni osip	-	Često	-
	Urtikarija (videti odeljak 4.4)	Povremeno	Veoma retko	Povremeno
	Angioedem (videti odeljak 4.4)	Povremeno	Veoma retko	Veoma retko
	Alopecija	-	-	Povremeno
	Purpura	-	Povremeno	Povremeno
	Promena boje kože	-	-	Povremeno
	Hiperhidroza	Povremeno	-	Povremeno
	Egzantem	-	-	Povremeno
	Reakcija fotosenzitivnosti	Povremeno*	Nepoznato (videti odeljak 4.4)	Veoma retko
	Pogoršanje psorijaze	Retko	-	-
	Pemfigoid	Povremeno*	-	-

	<i>Erythema multiforme</i>	Veoma retko	-	Veoma retko
	<i>Stevens Johnson-ov sindrom</i>	-	Veoma retko	Veoma retko
	Eksfolijativni dermatitis	-	-	Veoma retko
	Toksična epidermalna nekroliza	-	Veoma retko	Nepoznato
	<i>Quincke-ov edem</i>	-	-	Veoma retko
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Grčevi u mišićima	Često	-	Često
	Otok u zglobovima	-	-	Često
	Artralgija	Povremeno*	-	Povremeno
	Mijalgija	Povremeno*	-	Povremeno
	Bol u leđima	-	-	Povremeno
	Moguće pogoršanje postojećeg sistemskog lupusa eritematozusa	-	Nepoznato	-
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Poremećaj mikturicije	-	-	Povremeno
	Nokturija	-	-	Povremeno
	Polakiurija	-	-	Povremeno
	Insuficijencija bubrega	Veoma retko	-	-
	Akutna insuficijencija bubrega	Povremeno	Veoma retko	-
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Erektilna disfunkcija	Povremeno	-	Povremeno
	Ginekomastija	-	-	Povremeno
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Astenija	Često	-	Često
	Umor	-	Retko	Veoma često
	Edem	-	-	Često
	Bol u grudima	Povremeno*	-	Povremeno
	Bol	-	-	Povremeno
	Malaksalost	Povremeno*	-	Povremena
	Periferni edem	Povremeno*	-	-
	Pireksija	Povremeno*	-	-
Ispitivanja	Povećana telesna masa	-	-	Povremena
	Smanjena telesna masa	-	-	Povremena
	Povećana koncentracija uree u krvi	Povremeno*	-	-
	Povećana koncentracija kreatinina u krvi	Povremeno*	-	-
	Povećana koncentracija bilirubina u krvi	Retko	-	-
	Povećana vrednost enzima jetre	Retko	Nepoznato	Veoma retka
	Smanjena koncentracija hemoglobina i smanjena vrednost hematokrita (videti odeljak 4.4)	Veoma retko	-	-
	Produžen QT interval na elektrokardiogramu (videti odeljke 4.4 i 4.5)	-	Nepoznato	-
	Povećana koncentracija glukoze u krvi	-	Nepoznato	-
	Povećana koncentracija mokraćne kiseline u krvi	-	Nepoznato	-

Povrede, trovanje i proceduralne komplikacije	Padovi	Povremeno*	-	-
--	--------	------------	---	---

* Učestalost dobijena iz kliničkih ispitivanja za neželjene događaje, zabeležene iz spontanijih prijava.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Ne postoje podaci o predoziranju lekom Triplixam kod ljudi.

Perindopril/indapamid kombinacija

Simptomi

Najčešća neželjena reakcija u slučajevima predoziranja perindopril/indapamid kombinacijom je hipotenzija, ponekad udružena sa mučninom, povraćanjem, grčevima, vrtoglavicom, pospanošću, mentalnom konfuzijom, oligurijom koja može da se pogorša do anurije (usled hipovolemijom). Mogu se javiti poremećaji vode i elektrolita (male koncentracije natrijuma, male koncentracije kalijuma).

Terapija

Prva mera koju treba preduzeti je brza eliminacija unetog leka (lekova) gastričnom lavažom i/ili primenom aktivnog uglja, a zatim uspostaviti ravnoteže vode i elektrolita u specijalizovanim centrima dok se ne vrate u normalu.

Ukoliko dođe do hipotenzije, pacijenta treba postaviti u ležeći položaj sa spuštrenom glavom. Ukoliko je neophodno, može se dati intravenska infuzija fiziološkog rastvora ili se može primeniti neki drugi metod koji dovodi do ekspanzije volumena.

Perindoprilat, aktivni oblik perindoprila, može se ukloniti dijalizom (videti odeljak 5.2).

Amlodipin

Iskustvo sa namernim predoziranjem amlodipinom kod ljudi su ograničena.

Simptomi

Dostupni podaci pokazuju da kod velikog predoziranja može nastati izražena periferna vazodilatacija i moguća, refleksna tahikardija. Bilo je prijava izražene i verovatno dugotrajne sistemske hipotenzije uključujući stanje šoka sa fatalnim ishodom.

Terapija

Klinički značajna hipotenzija usled predoziranja amlodipinom zahteva aktivnu kardiovaskulnu podršku uključujući praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta i praćenje volumena cirkulišuće tečnosti i izlučivanja mokraće.

Prilikom ponovnog uspostavljanja vaskularnog tonusa i krvnog pritiska vazokonstriktor može biti koristan, pod uslovom da nema kontraindikacija za njegovu primenu. Intravenski primenjen kalcijum-glukonat može biti od koristi prilikom otklanjanja dejstva blokade kalcijumskih kanala.

Gastrična lavaža može biti korisna u nekim slučajevima. Kod zdravih dobrovoljaca je pokazano da upotreba aktivnog uglja do 2 sata nakon administracije 10 mg amlodipina smanjuje resorpciju amlodipina. S obzirom na to da se amlodipin u velikom procentu vezuje za proteine plazme, ne može se očekivati korist od dijalize.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem; ACE inhibitori, ostale kombinacije

ATC šifra: C09BX01

Lek Triplixam je kombinacija tri aktivne supstance sa antihipertenzivnim dejstvom i komplementarnim mehanizmima kontrole krvnog pritiska kod pacijenata koji pate od hipertenzije. Lek Triplixam predstavlja kombinaciju soli perindopril-arginina, inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima, amlodipina, blokatora kalcijumskih kanala iz grupe dihidropiridina i indapamida, hlorosulfamoidnog diuretika.

Farmakološke osobine leka Triplixam potiču od svake aktivne supstance uzete posebno. Dodatno, kombinacija perindopril/indapamid daje aditivno sinergističko dejstvo dva leka.

Mehanizam dejstva

Perindopril:

Perindopril je inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitor) koji konvertuje angiotenzin I u angiotenzin II, vazokonstriktornu supstancu. Dodatno, enzim stimuliše sekreciju aldosterona iz adrenalnog korteksa i stimuliše razgradnju bradikina, vazodilatatorne supstance, u neaktivni heptapeptid.

Ovo rezultira:

- redukcijom sekrecije aldosterona,
- povećanjem aktivnosti renina u plazmi, pošto aldosteron ne utiče na negativnu povratnu spregu,
- smanjenjem ukupnog perifernog otpora sa prevashodnim dejstvom na krvne sudove u mišićima i bubrezima, koje nije praćeno retencijom soli i vode, ni refleksnom tahikardijom pri hroničnoj terapiji.

Antihipertenzivno dejstvo perindopрила se takođe javlja kod pacijenata sa niskom ili normalnom koncentracijom renina u plazmi.

Perindopril deluje preko svog aktivnog metabolita, perindoprilata. Drugi metaboliti su neaktivni.

Perindopril redukuje srčani rad:

- preko vazodilatatornog dejstva na vene, verovatno izazvanog promenama u metabolizmu prostaglandina: redukcija prethodnog opterećenja (*pre-load*),
- preko smanjenja ukupnog perifernog vaskularnog otpora: redukcija naknadnog opterećenja (*after-load*).

Studije sprovedene na pacijentima sa insuficijencijom srca su pokazale:

- redukciju pritiska punjenja u levoj i desnoj komori,
- redukciju ukupnog perifernog vaskularnog otpora,
- povećanje minutnog volumena srca i poboljšanje srčanog indeksa,
- povećanje regionalnog protoka krvi u mišiću.

Rezultati testova opterećenja, takođe, pokazuju poboljšanje.

Indapamid:

Indapamid je derivat sulfonamida sa indolskim prstenom u svojoj strukturi, farmakološki povezan sa tiazidnom grupom diuretika. Indapamid inhibira reapsorpciju natrijuma u kortikalnom dilucionom segmentu. Povećava urinarno izlučivanje natrijuma i hlorida, i u manjem stepenu izlučivanje kalijuma i magnezijuma, pri čemu se povećava ukupno izlučivanje urina što je praćeno antihipertenzivnim dejstvom.

Amlodipin:

Amlodipin je inhibitor influksa jona kalcijuma iz grupe dihidropiridina (blokatori sporih kanala ili antagonisti jona kalcijuma) i inhibira transmembranski influks jona kalcijuma u srčani i vaskularni glatki mišić.

Farmakodinamsko dejstvo

Perindopril/indapamid:

Kombinacija perindopril/indapamid kod pacijenata sa hipertenzijom ispoljava dozno-zavisni antihipertenzivni uticaj na dijastolni i sistolni arterijski pritisak u ležećem i uspravnom položaju, nezavisno od starosne kategorije pacijenta. U kliničkim studijama je konkomitantna upotreba perindopрила i indapamida dala sinergističko delovanje u odnosu na svaki lek dat pojedinačno.

Perindopril:

Perindopril pokazuje aktivnost u svim stepenima hipertenzije: blage do umerene ili teške. Redukcija sistolnog i dijastolnog arterijskog pritiska nastaje i u ležećem i u uspravnom položaju.

Antihipertenzivna aktivnost posle pojedinačne doze dostiže maksimum između 4. i 6. sata i održava se tokom 24 h.

Postoji visok stepen rezidualnog blokiranja angiotenzin konvertujućeg enzima posle 24 h, približno 80%.

Kod pacijenata sa terapijskim odgovorom na lek, normalizacija krvnog pritiska se postiže posle 1 meseca i održava se bez tahifilakse.

Obustava terapije nema povratno dejstvo na hipertenziju.

Perindopril ima vazodilatatorne osobine i obnavlja elastičnost glavnih arterijskih stabala, koriguje histomorfometričke promene u arterijama u kojima postoji otpor i dovodi do redukcije hipertrofije leve komore.

Ako je neophodno, dodavanje tiazidnih diuretika dovodi do aditivnog sinergizma.

Kombinacija inhibitora angiotenzin konvertujućeg enzima sa tiazidnim diuretikom smanjuje rizik od hipokalemije koja nastaje kod primene samog diuretika.

Indapamid:

Indapamid, primenjen kao monoterapija, ima antihipertenzivno dejstvo koje traje 24 h. Ovo dejstvo se javlja u dozama pri kojima su diuretičke osobine minimalne.

Njegovo antihipertenzivno dejstvo je proporcionalno poboljšanju arterijske komplijanse i redukciji ukupne i arteriolarne periferne vaskularne rezistencije.

Indapamid redukuje hipertrofiju leve komore.

Kada je doza tiazidnog diuretika i tiazidima-sličnih diuretika prekomerna, antihipertenzivno dejstvo dostiže plato, dok se povećanje neželjenih dejstava nastavlja. Ako je terapija neefektivna, dozu ne treba povećavati.

Dalje je pokazano da, kod pacijenata sa hipertenzijom kratkog, umerenog i dugog trajanja, indapamid:

- nema dejstvo na metabolizam lipida: triglicerida, LDL-holesterola i HDL-holesterola,
- nema dejstvo na metabolizam ugljenih hidrata, čak ni kod hipertenzivnih pacijenata sa dijabetesom.

Amlodipin:

Mehanizam antihipertenzivnog dejstva amlodipina je posledica relaksantnog dejstva na glatke vaskularne mišiće. Precizan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu nije sasvim utvrđen, ali amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje putem sledeća dva dejstva:

Amlodipin dovodi do dilatacije perifernih arteriola i na taj način smanjuje ukupni periferni otpor (*after-load*) nasuprot koga srce radi. Pošto srčana frekvencija ostaje stabilna, ovim rasterećenjem srca smanjuje se potrošnja energije miokarda i njegove potrebe za kiseonikom.

Mehanizam dejstva amlodipina verovatno obuhvata i dilataciju glavnih koronarnih arterija i arteriola, i u normalnim i u ishemičnim regijama. Ovom dilatacijom se povećava isporuka kiseonika miokardu kod pacijenata sa spazmom koronarne arterije (Princmetalova angina).

Doziranjem jednom dnevno kod pacijenata sa hipertenzijom obezbeđuje se klinički značajno smanjenje krvnog pritiska i u ležećem i u uspravnom položaju u periodu od 24 sata. Zbog sporog početka delovanja, akutna hipertenzija nije karakteristika primene amlodipina.

Primena amlodipina nije bila u vezi sa pojavom metaboličkih neželjenih dejstava ili promenama koncentracije lipida u plazmi i pogodan je za primenu kod pacijenata sa astmom, dijabetesom i gihtom.

Klinička efikasnost i bezbednost

Lek Triplixam nije bio ispitivan u kontekstu morbiditeta i mortaliteta.

Perindopril/indapamid:

PICXEL, multicentrična, randomizovana, dvostruko-slepa, aktivno kontrolisana studija je ehokardiografski prikazala dejstvo kombinacije perindopril/indapamid na LVH (hipertrofiju leve komore) u odnosu na monoterapiju enalaprilom.

U PICXEL studiji, hipertenzivni pacijenti sa LVH (definisan kao indeks mase leve komore (LVMI) $>120 \text{ g/m}^2$ kod muškaraca i $>100 \text{ g/m}^2$ kod žena) su raspodeljeni na terapiju perindopril terc-butilaminom 2 mg (što je ekvivalentno 2,5 mg perindopril-arginina) / indapamidom 0,625 mg ili enalaprilom 10 mg jednom dnevno, tokom godinu dana. Doza je prilagođavana u odnosu na kontrolu krvnog pritiska, do 8 mg perindopril terc-butilamina (što je ekvivalentno 10 mg perindopril-arginina) i 2,5 mg indapamida ili 40 mg enalapрила jednom dnevno. Samo 34% pacijenata je ostalo na dozi od 2 mg perindopril terc-butilamina (ekvivalentno 2,5 mg perindopril-arginina) / 0,625 mg indapamida (u odnosu na 20% na dozi od 10 mg enalapрила).

Na kraju lečenja, LVMI se značajno više smanjio u grupi lečenoj kombinacijom perindopril/indapamid ($-10,1 \text{ g/m}^2$) nego u grupi lečenoj enalaprilom ($-1,1 \text{ g/m}^2$) u ukupnoj populaciji pacijenata. Međugrupna razlika u LVMI je $-8,3$ (95% CI $(-11,5; -5,0)$, $p < 0,0001$).

Bolje dejstvo na LVMI je postignut sa većim dozama perindopрила/indapamida od doza perindopрила/indapamida 2,5 mg / 0,625 mg i perindopрила/indapamida 5 mg / 1,25 mg.

Kada je u pitanju krvni pritisak, procenjena srednja razlika između grupa u randomizovanoj populaciji je bila $-5,8 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-7,9; -3,7)$, $p < 0,0001$) za sistolni krvni pritisak i $-2,3 \text{ mmHg}$ (95% CI $(-3,6; -0,9)$, $p = 0,0004$) za dijastolni krvni pritisak, u korist grupe na terapiji kombinacijom perindopril/indapamid.

Studija ADVANCE je multicentrična, internacionalna, randomizirana, dvostruko unakrsno, multifaktorijalno dizajnirana studija koja je imala za cilj utvrđivanje prednosti snižavanja krvnog pritiska fiksnom kombinacijom perindopril/indapamid vs placebo kao dodatak postojećoj, standardnoj terapiji (dvostruko slepo poređenje) i intenzivne terapijske strategije za kontrolu nivoa glukoze u krvi koja je zasnovana na gliklazidu MR (cilj: HbA1c 6,5% ili niže) vs standardna kontrola glukoze (PROBE [engl. *Prospective Randomised Open study with Blinded Evaluation*] dizajn) na glavne makrovaskularne i mikrovaskularne događaje kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2.

Primarni ishod je bio složen i sastojao se od velikih makrovaskularnih (kardiovaskularne smrti, nefatalnog infarkta miokarda, nefatalnog šloga) i mikrovaskularnih (nova ili pogoršana nefropatija i bolesti oka) događaja. Ukupno, 11140 pacijenata sa dijabetesom tipa 2 (srednjih vrednosti: starost 66 godina, BMI 28 kg/m^2 , trajanje dijabetesa 8 godina, HbA1c 7,5% i SKP/DKP 145/81 mmHg) su uključeni u studiju. Među njima, 83% su imali hipertenziju, 32% i 10% su imali makro- ili mikro- vaskularne bolesti u anamnezi, a 27% je imalo mikroalbuminuriju. Konkomitantna terapija je uključivala lekove za snižavanje krvnog pritiska (75%), za smanjenje koncentracije lipida (35 %, uglavnom statini 28%), aspirin ili druge antikoagulanse (47%).

Nakon 6 nedelja *run-in* perioda na terapiji kombinacijom perindopril/indapamid i uobičajene terapije za snižavanju koncentraciju glukoze u krvi, pacijenti su randomizovani u placebo grupu ($n = 5571$) ili perindopril/indapamid grupu ($n = 5569$).

Posle srednjeg perioda praćenja od 4,3 godine, terapija kombinacijom perindopril/indapamid je rezultirala značajnim smanjenjem relativnog rizika od 9% za primarni ishod (95 % CI $[0,828; 0,996]$, $p = 0,041$).

Ovaj rezultat je zasnovan na značajnom smanjenju relativnog rizika od 14% za ukupan mortalitet (95% CI $[0,75; 0,98]$, $p = 0,025$), 18% za kardiovaskularnu smrt (95% CI $[0,68; 0,98]$, $p = 0,027$) i 21% za ukupne bubrežne događaje (95 % CI $[0,74; 0,86]$, $p < 0,001$) u perindopril/indapamid grupi u odnosu na placebo grupu. U podgrupi hipertenzivnih pacijenata, došlo je do smanjenja relativnog rizika od 9% u kombinovanim velikim makrovaskularnim i mikrovaskularnim događajima u perindopril/indapamid grupi u odnosu na placebo grupu (95% CI $[0,82; 1,00]$, $p = 0,052$).

Postojalo je takođe značajno smanjenje rizika od 16% u ukupnom mortalitetu (95% CI $[0,73; 0,97]$, $p = 0,019$), od 20% u kardiovaskularnim smrtnim slučajevima (95% CI $[0,66; 0,97]$, $p = 0,023$) i od 20% u ukupnim

renalnim događajima (95% CI [0,73; 0,87], $p < 0,001$) kod perindopril/indapamid grupe u odnosu na placebo grupu.

Prednosti intervencije u snižavanju krvnog pritiska su bile nezavisne od onih primećenih sa intenzivnom terapijskom strategijom za kontrolu koncentracije glukoze u krvi.

Amlodipin:

Randomizirana, dvostruko slepa studija morbiditeta i mortaliteta pod nazivom ALLHAT (engl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) je izvedena da bi se uporedile novije terapije u blagoj do umerenoj hipertenziji: amlodipin 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijumovih kanala) ili lizinopril 10-40 mg/dan (ACE inhibitor) kao prva linija terapije sa tiazidnim diuretikom, hlortalidonom 12,5-25 mg/dan.

Ukupno 33357 pacijenata sa hipertenzijom starosti 55 godina ili starijih su randomizovani i praćeni tokom srednjeg perioda od 4,9 godina. Pacijenti su imali najmanje jedan dodatni CHD faktor rizika, uključujući: prethodni infarkt miokarda ili šlog (> 6 meseci pre uključivanja) ili dokumentovanu drugu aterosklerotsku CVD (ukupno 51,5%), dijabetes tip 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), hipertrofiju leve komore dijagnostikovanoj elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), aktivno pušenje (21,9%).

Primarni cilj je bio složen od hronične CHD i nefatalnog infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu između terapije amlodipinom i hlortalidonom: RR 0,98 (95% CI (0,90-1,07), $p = 0,65$). Među sekundarnim ishodima, učestalost srčane insuficijencije (komponenta složenog kardiovaskularnog ishoda) je bila značajno veća u amlodipin grupi u poređenju sa hlortalidon grupom (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, (95% CI [1,25-1,52], $p < 0,001$)). Međutim, nije bilo značajne razlike u ukupnom mortalitetu između terapije amlodipinom i terapije hlortalidonom RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02], $p = 0,20$).

Podaci iz kliničkih ispitivanja dvostruke blokade renin-angiotenzin-aldosterons sistema (RAAS):

Dve velike randomizovane, kontrolisane studije (ONTARGET (engl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (engl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivale su primenu kombinacije ACE inhibitora sa blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bila studija sprovedena kod pacijenata sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa dijabetes melitusom tipa 2 uz dokaze o oštećenju perifernih organa. VA NEPHRON-D je bila studija sprovedena kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ove studije nisu pokazale značajano povoljno dejstvo na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, dok je uočen povećani rizik od pojave hiperkalemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom. S obzirom na njihove slične farmakodinamske osobine, ovi rezultati su relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

Zato se ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smeju istovremeno primenjivati kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (engl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bila studija dizajnirana za ispitivanje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2, hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću, ili obe. Studija je završena ranije zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su numerički bili učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a neželjeni događaji i ozbiljni, značajni neželjeni događaji (hiperkalemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestaliji u grupi koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Pedijatrijska populacija:

Nema podataka o upotrebi leka Triplixam kod dece.

Evropska Agencija za lekove ne zahteva podnošenje rezultata studija sa lekom Triplixam u svim podgrupama pedijatrijske populacije sa hipertenzijom (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj upotrebi).

5.2. Farmakokinetički podaci

Triplixam:

Istovremena primena perindopрила/indapamida sa amlodipinom ne menja njihove farmakokinetičke osobine, u poređenju sa odvojenom upotrebom.

Perindopril:

Resorpcija i bioraspoloživost

Nakon oralne primene, perindopril se brzo resorbuje i maksimalna koncentracija u plazmi se postiže u roku od 1 sata (perindopril je prolek, perindoprilat je aktivni metabolit). Poluvreme eliminacije perindopрила iz plazme je 1 sat. Unos hrane smanjuje konverziju perindopрила u perindoprilat, a time i bioraspoloživost, pa so perindopril-arginin treba uzimati oralno u pojedinačnoj dnevnoj dozi ujutru pre obroka.

Distribucija

Volumen distribucije je prosečno 0,2 L/kg za nevezani perindoprilat. Vezivanje perindoprilata za proteine plazme je 20%, prvenstveno za angiotenzin konvertujući enzim, ali je zavisno od koncentracije.

Biotransformacija

Perindopril je prolek. 27% unetog perindopрила u cirkulaciju dolazi kao aktivni metabolit perindoprilat. Pored perindoprilata, perindopril ima još 5 neaktivnih metabolita. Maksimalna koncentracija perindoprilata u plazmi se postiže posle 3-4 h.

Eliminacija

Perindoprilat se eliminiše urinom, i terminalno poluvreme eliminacije nevezane frakcije je približno 17 sati, dovodeći do stanja ravnoteže u roku od 4 dana.

Linearnost/nelinearnost

Pokazan je linearan odnos između doze perindopрила i njegovog prisustva u plazmi.

Specijalne populacije pacijenata

- *Stariji pacijenti:* Eliminacija perindoprilata je smanjena kod starije populacije, kao i kod pacijenata sa oštećenjem srca ili bubrega.
- *Oštećenje funkcije bubrega:* Podešavanje doze u renalnoj insuficijenciji je zavisno od stepena oštećenja (klirensa kreatinina).
- *U slučaju dijalize:* Dijalizni klirens perindoprilata je 70 mL/min.
- *Kod pacijenata sa cirozom:* Kinetika perindopрила je izmenjena, hepatski klirens osnovnog molekula je redukovana za polovinu. Međutim, količina formiranog perindoprilata nije redukovana i zato nije potrebno podešavanje doze (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Indapamid:

Resorpcija

Indapamid se kompletno i brzo resorbuje iz digestivnog trakta. Kod ljudi se maksimalna koncentracija u plazmi postiže 1 h posle oralne primene leka.

Distribucija

Vezivanje za proteine plazme je 79%.

Metabolizam i eliminacija

Poluvreme eliminacije je između 14 i 24 sata (prosečno 18 sati). Ponovljena primena ne dovodi do akumulacije. Eliminacija se uglavnom odvija putem urina (70% unete doze) i fecesom (22%) u obliku inaktivnih metabolita.

Specijalne populacije pacijenata

Kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom farmakokinetika je nepromenjena.

Amlodipin:

Resorpcija i bioraspoloživost

Amlodipin se dobro resorbuje nakon oralne primene terapijskih doza uz postizanje maksimalne koncentracije u krvi između 6-12 sati nakon uzimanja doze. Utvrđeno je da apsolutna bioraspoloživost iznosi između 64% i 80%.

Uzimanje hrane ne utiče na bioraspoloživost amlodipina.

Distribucija

Volumen distribucije je približno 21 L/kg. *In vitro* studije su pokazale da je približno 97,5% cirkulišućeg amlodipina vezano za proteine plazme.

Metabolizam

Amlodipin se intenzivno metaboliše u jetri do neaktivnih metabolita. 60% primenjene doze se izlučuje urinom u obliku metabolita, a 10% kao neizmenjeni lek.

Eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije iz plazme iznosi otprilike 35-50 sati i u skladu je sa doziranjem jednom dnevno.

Specijalne populacije pacijenata

- *Primena kod starijih pacijenata*: vreme do pojave maksimalnih koncentracija amlodipina u plazmi slično je kod starijih i mlađih ispitanika. Klirens amlodipina ima tendenciju smanjivanja što dovodi do povećanja vrednosti PIK i poluvremena eliminacije kod starijih pacijenata. Povećanje vrednosti PIK i poluvremena eliminacije kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom su bila u skladu sa očekivanjima u odnosu na starosnu grupu kojoj su ispitanici pripadali.

- *Primena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre*: Veoma ograničeni klinički podaci su raspoloživi o primeni amlodipina kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Pacijenti koji pate od insuficijencije jetre imaju smanjen klirens amlodipina što rezultira dužim poluvremenom eliminacije i povećanjem vrednosti PIK približno 40-60 %.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Perindopril:

U studijama hronične toksičnosti pri oralnoj primeni (kod pacova i majmuna) ciljni organ je bubreg, sa reverzibilnim oštećenjima.

Ni u *in vitro*, ni u *in vivo* studijama nije primećeno mutageno dejstvo.

Studije reproduktivne toksičnosti (pacovi, miševi, kunići i majmuni) ne pokazuju znake embriotoksičnosti ni teratogenosti. Međutim, pokazano je da ACE inhibitori kao klasa ispoljavaju neželjena dejstva na kasni fetalni razvoj koji rezultira fetalnom smrću i kongenitalnim dejstvima na kuniće i zečeve: primećene su renalne lezije i povećani peri i post-natalni mortalitet. Nije bilo uticaja na fertilitet kod mužjaka ni ženki pacova.

Karcinogena dejstva nisu primećena u dugotrajnim studijama na pacovima i miševima.

Indapamid:

Najveće doze primenjene oralno različitim životinjskim vrstama (40 do 8000 puta veće od terapijske doze) pokazale su egzacerbaciju diuretičkih svojstava indapamida. Glavni simptomi trovanja pri studijama akutne toksičnosti indapamida primenjenog intravenski ili intraperitonealno su bili povezani sa farmakološkim dejstvom indapamida, odnosno bradipneja i periferna vazodilatacija.

Indapamid nije pokazao mutagena ni kancerogena svojstva u testovima.

Studije reproduktivne toksičnosti nisu pokazale embriotoksične ili teratogene efekte na pacovima, miševima i zečevima.

Nije bilo uticaja na plodnost kod mužjaka ni ženki pacova.

Perindopril/indapamid:

Kombinacija perindoprila i indapamida ima slabo pojačanu toksičnost u odnosu na pojedinačne supstance. Izgleda da renalne promene nisu potencirane kod pacova. Međutim, kombinacija izaziva gastrointestinalnu toksičnost kod pasa i izgleda da toksična dejstva na majkama mogu biti pojačani kod pacova (u poređenju sa perindoprilom).

Međutim, ova neželjena dejstva su pokazana u doznim rasponima koji odgovaraju veoma visokoj granici bezbednosti, u poređenju sa dozama koje se koriste u terapiji.

Prekliničke studije sprovedene sa perindoprilom i indapamidom odvojeno nisu pokazale genotoksični, kancerogeni, ni teratogeni potencijal.

Amlodipin:

Reproduktivne studije na pacovima i miševima su pokazale odložen i produžen porođaj i smanjeno preživljavanje mladunaca pri dozama približno 50 puta većim od maksimalne preporučene doze izražene u mg/kg.

Nije bilo uticaja na plodnost pacova koji su primali amlodipin (mužjaci tokom 64, ženke tokom 14 dana pre parenja) u dozi do 10 mg/kg/dan (8 puta* više od maksimalne preporučene doze za ljude od 10 mg kao mg/m²). U drugoj studiji na pacovima u kojoj su mužjaci pacova primali amlodipin besilat tokom 30 dana u dozi uporedivoj sa humanom dozom zasnovanom na mg/kg, primećene su smanjene doze folikulostimulirajućeg hormona i testosterona, kao i smanjena gustina sperme, broj zrelih spermata i Sertolijevih ćelija.

Kod pacova i miševa koji su primali amlodipin putem hrane tokom 2 godine u dozama koje obezbeđuju dnevne koncentracije od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu primećena kancerogena dejstva. Najviša doza (za miševima slična maksimalnoj preporučenoj dozi od 10 na bazi mg/m², a za pacove dvostruko veća*) je bila približna maksimalnoj dozi koja se toleriše za miševima ali ne i za pacove.

Studije mutagenosti nisu otkrila bilo kakva dejstva vezana za lek ni na nivou gena ni na nivou hromozoma.

*Zasnovano na telesnoj masi pacijenta od 50 kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Triplixam, 5 mg / 5 mg / 1,25 mg, film tablete; Triplixam, 5 mg / 10 mg / 1,25 mg, film tablete; Triplixam, 10 mg / 5 mg / 2,5 mg, film tablete; Triplixam, 10 mg / 10 mg / 2,5 mg, film tablete:

Jezgro tablete:

Kalcijum-karbonat, skrob, smeša: kalcijum-karbonat, 90% i skrob, kukuruzni, preželatinizovani, 10%;

Celuloza, mikrokristalna (E460);

Kroskarmeloza-natrijum (E468);

Magnezijum-stearat (E572);

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Skrob, preželatinizovani.

Film obloga:

Glicerol (E422);

Hipromeloza (E464);

Makrogol 6000;

Magnezijum-stearat (E572);

Titan-dioksid (E171).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 3 godine.

Posle prvog otvaranja upotrebiti u roku od 30 dana.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Triplixam, 30x(5 mg / 5 mg / 1,25 mg), film tablete:

Unutrašnje pakovanje je kontejner za tablete od polipropilena sa regulatorom izlaženja tableta od polietilena niske gustine i sa zatvaračem od polietilena niske gustine koji sadrži integrisani desikant. Kontejner za tablete sadrži 30 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jedan kontejner za tablete i Uputstvo za lek.

Triplixam, 30x(5 mg / 10 mg / 1,25 mg), film tablete:

Unutrašnje pakovanje je kontejner za tablete od polipropilena sa regulatorom izlaženja tableta od polietilena niske gustine i sa zatvaračem od polietilena niske gustine koji sadrži integrisani desikant. Kontejner za tablete sadrži 30 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jedan kontejner za tablete i Uputstvo za lek.

Triplixam, 30 x (10 mg/ 5mg/ 2,5mg), film tablete, :

Unutrašnje pakovanje je kontejner za tablete od polipropilena sa regulatorom izlaženja tableta od polietilena niske gustine i sa zatvaračem od polietilena niske gustine koji sadrži integrisani desikant. Kontejner za tablete sadrži 30 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jedan kontejner za tablete i Uputstvo za lek.

Triplixam, 30 x (10 mg + 10 mg + 2,5 mg), film tablete:

Unutrašnje pakovanje je kontejner za tablete od polipropilena sa regulatorom izlaženja tableta od polietilena niske gustine i sa zatvaračem od polietilena niske gustine koji sadrži integrisani desikant. Kontejner za tablete sadrži 30 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži jedan kontejner za tablete i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

Servier d.o.o.

Milutina Milankovića 11a, Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Triplixam, film tablete, 30x(5 mg / 5 mg / 1,25 mg): 515-01-00734-19-001

Triplixam, film tablete, 30x(5 mg / 10 mg / 1,25 mg): 515-01-00735-19-001

Triplixam, film tablete, 30x(10 mg / 5 mg / 2,5 mg): 515-01-00736-19-001

Triplixam, film tablete, 30x(10 mg / 10 mg / 2,5 mg): 515-01-00737-19-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 25.06.2014.

Datum poslednje obnove dozvole: 26.12.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2020.