**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Triplixam 2,5mg/0,625mg/5mg επικαλυμμένα με υμένιο δισκία

[Triplixam 5mg/1,25mg/5mg επικαλυμμένα με υμένιο δισκία]

[Triplixam 5mg/1,25mg/10mg επικαλυμμένα με υμένιο δισκία]

[Triplixam 10mg/2,5mg/5mg επικαλυμμένα με υμένιο δισκία]

[Triplixam 10mg/2,5mg/10mg επικαλυμμένα με υμένιο δισκία]

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Ένα δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο περιέχει 1,6975 mg περινδοπρίλης (perindopril) που αντιστοιχεί σε 2,5 mg περινδοπρίλης αργινίνης (perindopril arginine), 0,625 mg ινδαπαμίδης (indapamide) και 6,935 mg αμλοδιπίνης βεσυλικής (amlodipine besilate) που αντιστοιχεί σε 5 mg αμλοδιπίνης (amlodipine).

[Ένα δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο περιέχει 3,395 mg περινδοπρίλης (perindopril) που αντιστοιχεί σε 5 mg περινδοπρίλης αργινίνης (perindopril arginine), 1,25 mg ινδαπαμίδης (indapamide) και 6,935 mg αμλοδιπίνης βεσυλικής (amlodipine besilate) που αντιστοιχεί σε 5 mg αμλοδιπίνης (amlodipine)].

[Ένα δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο περιέχει 3,395 mg περινδοπρίλης (perindopril) που αντιστοιχεί σε 5 mg περινδοπρίλης αργινίνης (perindopril arginine), 1,25 mg ινδαπαμίδης (indapamide) και 13,870 mg αμλοδιπίνης βεσυλικής (amlodipine besilate) που αντιστοιχεί σε 10mg αμλοδιπίνης (amlodipine)].

[Ένα δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο περιέχει 6,790 mg περινδοπρίλης (perindopril) που αντιστοιχεί σε 10 mg περινδοπρίλης αργινίνης (perindopril arginine), 2,5 mg ινδαπαμίδης (indapamide) και 6,935 mg αμλοδιπίνης βεσυλικής (amlodipine besilate) που αντιστοιχεί σε 5 mg αμλοδιπίνης (amlodipine)].

[Ένα δισκίο επικαλυμμένο με υμένιο περιέχει 6,790 mg περινδοπρίλης (perindopril) που αντιστοιχεί σε 10 mg περινδοπρίλης αργινίνης (perindopril arginine), 2,5 mg ινδαπαμίδης (indapamide) και 13,870 mg αμλοδιπίνης βεσυλικής (amlodipine besilate) που αντιστοιχεί σε 10 mg αμλοδιπίνης (amlodipine)].

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Επικαλυμμένο με υμένιο Δισκίο.

Triplixam 2,5/0,625/5 mg: λευκό, επίμηκες, επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο, μήκους 8,5 mm και πλάτους 4,5 mm χαραγμένο με το σήμα στη μία πλευρά και στην άλλη πλευρά.

Triplixam 5/1,25/5 mg: λευκό, επίμηκες, επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο, μήκους 9,75 mm και πλάτους 5,16 mm, χαραγμένο με το σήμα  στη μία πλευρά και  στην άλλη πλευρά.

Triplixam 5/1,25/10 mg: λευκό, επίμηκες, επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο, μήκους 10,7 mm και πλάτους 5,66 mm, χαραγμένο με το σήμα  στη μία πλευρά και  στην άλλη πλευρά.

Triplixam 10/2,5/5 mg: λευκό, επίμηκες, επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο, μήκους 11,5 mm και πλάτους 6,09 mm, χαραγμένο με το σήμα  στη μία πλευρά και  στην άλλη πλευρά.

Triplixam 10/2,5/10 mg: λευκό, επίμηκες, επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο, μήκους 12,2 mm και πλάτους 6,46 mm, χαραγμένο με το σήμα  στη μία πλευρά και  στην άλλη πλευρά.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Triplixam ενδείκνυται ως θεραπεία υποκατάστασης για την αγωγή της ιδιοπαθούς υπέρτασης, σε ασθενείς που ρυθμίζονται ήδη με το σταθερό συνδυασμό περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης και αμλοδιπίνης, που χορηγούνται στην ίδια δόση.

* 1. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

Ένα επικαλυμμένο με υμένιο δισκίο Triplixam την ημέρα σε μία δόση, κατά προτίμηση το πρωί και πριν από το φαγητό.

Ο συνδυασμός σταθερών δόσεων δεν είναι κατάλληλος ως θεραπεία έναρξης.

Εάν απαιτείται αλλαγή της δοσολογίας, η τιτλοποίηση μπορεί να γίνει με χορήγηση των παραγόντων ξεχωριστά.

Ειδικός πληθυσμός

*Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4)*

Σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 mL/min), η θεραπεία αντενδείκνυται.

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-60 mL/min), το Triplixam αντενδείκνυται στις δόσεις 10mg/2,5mg/5mg και 10mg/2,5mg/10mg. Συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με την κατάλληλη δόση του ελεύθερου συνδυασμού.

Η συνήθης ιατρική παρακολούθηση θα περιλαμβάνει συχνό έλεγχο της κρεατινίνης και του καλίου.

Η ταυτόχρονη χρήση της περινδροπρίλης με την αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (ΡΣΔ < 60 ml/min/1.73 m2) (βλέπε παράγραφο 4.3)

*Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2)*

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, το Triplixam αντενδείκνυται.

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, το Triplixam πρέπει να χορηγείται με προσοχή, καθώς δεν έχουν καθοριστεί δοσολογικές συστάσεις για την αμολοδιπίνη σε αυτούς τους ασθενείς.

*Μεγαλύτερης ηλικίας άτομα (βλέπε παράγραφο 4.4)*

Η απομάκρυνση της περινδοπριλάτης είναι μειωμένη στα μεγαλύτερης ηλικίας άτομα (βλέπε παράγραφο 5.2).

Τα μεγαλύτερης ηλικίας άτομα μπορούν να ακολουθούν θεραπεία με Triplixam σύμφωνα με τις οδηγίες για τη νεφρική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3).

*Παιδιατρικός πληθυσμός*Δεν έχουν διαπιστωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Triplixam σε παιδιά και εφήβους. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

**4.3 Αντενδείξεις**

- Ασθενείς σε αιμοκάθαρση

- Ασθενείς με μη αντισταθμιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια, που δεν ακολουθούν αγωγή

- Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 mL/min)

- Μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 60 mL/min) για τις δόσεις του Triplixam που περιέχουν τον συνδυασμό 10mg/2,5mg περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης (δηλ. Triplixam 10mg/2,5mg/5mg και 10mg/2,5mg/10mg)

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες, σε άλλες σουλφοναμίδες, σε παράγωγα διυδροπυριδίνης, σε οποιονδήποτε άλλον αναστολέα του ΜΕΑ ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που περιλαμβάνονται στην παράγραφο 6.1.

- Ιστορικό αγγειοοιδήματος (οίδημα Quincke) που συνδέεται με προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ

- Κληρονομικό/ιδιοπαθές αγγειοοίδημα

- Δεύτερο και τρίτο τρίμηνο κύησης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.6)

- Γαλουχία (βλέπε παράγραφο 4.6)

- Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

- Σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

- Υποκαλιαιμία

- Σοβαρή υπόταση

- Καταπληξία, συμπεριλαμβανομένης καρδιογενούς καταπληξίας

- Απόφραξη της ροής εξώθησης της αριστερής κοιλίας (π.χ. υψηλού βαθμού αορτική στένωση)

- Αιμοδυναμικά ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου

- Ταυτόχρονη χρήση με αλισκιρένη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (ΡΣΔ < 60mL/min/1,73m2) (Βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5)

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Όλες οι προειδοποιήσεις που σχετίζονται με καθένα από τα συστατικά χωριστά, όπως περιγράφονται παρακάτω, ισχύουν και για το σταθερό συνδυασμό Triplixam.

***Ειδικές προειδοποιήσεις***

Λίθιο

Ο συνδυασμός λιθίου και του σταθερού συνδυασμού περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης συνήθως δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Υπόταση, συγκοπτικό επεισόδιο, αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο, υπερκαλιαιμία και μεταβολές της νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) έχουν αναφερθεί σε επιρρεπή άτομα, ιδιαίτερα όταν συνδυάζονται φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν αυτό το σύστημα. Επομένως, ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, συνδυάζοντας αναστολέα του ΜΕΑ (αΜΕΑ) με αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτασίνης ΙΙ (ΑΑΙΙ) ή αλισκιρένη, δεν συνιστάται.

Ο συνδυασμός με αλισκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία (ΡΣΔ < 60 ml/min/1,73 m2) (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5).

Καλιοσυντηρητικά διουρητικά, συμπληρώματα καλίου ή υποκατάστατα άλατος που περιέχουν κάλιο

Ο συνδυασμός περινδοπρίλης και καλιοσυντηρητικών φαρμάκων, συμπληρωμάτων καλίου ή υποκατάστατων αλάτων που περιέχουν κάλιο συνήθως δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Ουδετεροπενία/Ακοκκιοκυτταραιμία/Θρομβοπενία/Αναιμία

Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία και αναιμία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ. Η ουδετεροπενία εκδηλώνεται σπάνια σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, χωρίς άλλους παράγοντες επιπλοκής,. Η περινδοπρίλη πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από αγγειακή νόσο του κολλαγόνου, που ακολουθούν ανοσοκατασταλτική αγωγή, αγωγή με αλλοπουρινόλη ή προκαϊναμίδη ή που έχουν συνδυασμό αυτών των παραγόντων επιπλοκής, ιδίως εάν προϋπάρχει βλάβη στη νεφρική λειτουργία. Κάποιοι από αυτούς τους ασθενείς εκδήλωσαν σοβαρές λοιμώξεις που, σε κάποιες περιπτώσεις, δεν ανταποκρίθηκαν σε εντατική αντιβιοτική θεραπεία. Εάν χρησιμοποιείται περινδοπρίλη σε τέτοιου είδους ασθενείς, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του αριθμού των λευκοκυττάρων και θα πρέπει να δοθεί οδηγία στους ασθενείς να αναφέρουν οποιοδήποτε σημείο λοίμωξης (π.χ. πονόλαιμος, πυρετός) (βλέπε παράγραφο 4.8).

Υπερευαισθησία/αγγειοοίδημα

Αγγειοοίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, της γλώσσας, της γλωττίδας ή/και του λάρυγγα έχουν σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, συμπεριλαμβανομένης της περινδοπρίλης. Αυτό μπορεί να συμβεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της αγωγής. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η περινδοπρίλη πρέπει να διακόπτεται άμεσα και να αρχίζει η κατάλληλη παρακολούθηση μέχρι να επέλθει πλήρης αποκατάσταση των συμπτωμάτων, πριν από την έξοδο του ασθενή.. Στις περιπτώσεις εκείνες όπου το οίδημα περιοριζόταν στο πρόσωπο και τα χείλη, υπήρξε γενικώς αποκατάσταση του προβλήματος χωρίς αγωγή, μολονότι τα αντιισταμινικά έχουν φανεί χρήσιμα στην ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Αγγειοοίδημα που συνδέεται με οίδημα του λάρυγγα μπορεί να είναι θανατηφόρο. Όταν υπάρχει συμμετοχή της γλώσσας, της γλωττίδας ή του λάρυγγα, με πιθανότητα απόφραξης των αεροφόρων οδών, πρέπει να χορηγείται άμεσα η κατάλληλη θεραπεία, που μπορεί να περιλαμβάνει υποδόριο διάλυμα επινεφρίνης 1:1000 (0,3 mL έως 0,5 mL) ή/και μέτρα για τη διατήρηση ανοιχτών αεροφόρων οδών.

Σε μαύρους ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ, έχει αναφερθεί υψηλότερη συχνότητα εκδήλωσης αγγειοοιδήματος, συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν είναι μαύροι.

Οι ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος, που δεν σχετίζεται με αγωγή με αναστολέα του ΜΕΑ, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αγγειοοιδήματος, όταν λαμβάνουν αναστολέα του ΜΕΑ (βλέπε παράγραφο 4.3).

Εντερικό αγγειοοίδημα έχει σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ. Αυτοί οι ασθενείς παρουσίασαν κοιλιακό άλγος (με ή χωρίς ναυτία ή έμετο). Σε κάποια περιστατικά, δεν υπήρχε προηγούμενο αγγειοοίδημα του προσώπου και τα επίπεδα C-1 εστεράσης ήταν φυσιολογικά. Το αγγειοοίδημα διαγνώστηκε με διαδικασίες που περιλάμβαναν κοιλιακή αξονική τομογραφία ή υπέρηχο ή κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης και τα συμπτώματα εξαλείφθηκαν μετά τη διακοπή του αναστολέα του ΜΕΑ. Το εντερικό αγγειοοίδημα πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση των ασθενών υπό αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ, οι οποίοι εκδηλώνουν κοιλιακό άλγος.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την απευαισθητοποίηση

Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές ασθενών που εκδήλωσαν εμμένουσες, απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, ενώ λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια αγωγής απευαισθητοποίησης με δηλητήριο υμενοπτέρων (μελισσών, σφηκών). Οι αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε αλλεργικούς ασθενείς που ακολουθούν αγωγή απευαισθητοποίησης και να αποφεύγονται σε ασθενείς που ακολουθούν ανοσοκατασταλτική αγωγή με δηλητήριο. Εντούτοις, αυτές οι αντιδράσεις μπορούν να αποφευχθούν με προσωρινή διακοπή του αναστολέα του ΜΕΑ για 24 ώρες τουλάχιστον πριν την αγωγή, σε ασθενείς που χρειάζονται ταυτόχρονα αναστολείς του ΜΕΑ και απευαισθητοποίηση.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την αφαίρεση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL)

Σπάνια, ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ κατά την αφαίρεση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) με θειική δεξτράνη εμφάνισαν απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Οι αντιδράσεις αυτές αποφεύχθηκαν με την προσωρινή διακοπή της αγωγής με τον αναστολέα του ΜΕΑ, πριν από κάθε αφαίρεση.

Ασθενείς σε αιμοκάθαρση

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που ακολουθούν αιμοκάθαρση με μεμβράνες υψηλής ροής (π.χ. AN 69®) και ακολουθούν ταυτόχρονα αγωγή με αναστολέα του ΜΕΑ. Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση να χρησιμοποιείται διαφορετικός τύπος μεμβράνης αιμοκάθαρσης ή διαφορετική κατηγορία αντιυπερτασικού παράγοντα.

Κύηση

Δεν πρέπει να ξεκινά η χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη πρέπει να λαμβάνουν εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές με εδραιωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά την κύηση, εκτός εάν κρίνεται σημαντική η εξακολούθηση της αγωγής με αναστολέα του ΜΕΑ. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να διακόπτεται αμέσως και, εάν κρίνεται κατάλληλο, να χορηγείται εναλλακτική αγωγή (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.6).

Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Σε περίπτωση ηπατικής δυσλειτουργίας, τα θειαζιδικά και θειαζιδικού τύπου διουρητικά είναι δυνατόν να προκαλέσουν ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Στην περίπτωση αυτή, η χορήγηση του διουρητικού πρέπει να διακόπτεται αμέσως.

Φωτοευαισθησία

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αντιδράσεων φωτοευαισθησίας με τα θειαζιδικά και τα θειαζιδικού τύπου διουρητικά (βλέπε παράγραφο 4.8). Εάν εκδηλωθεί αντίδραση φωτοευαισθησίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται η διακοπή της. Εάν η εκ νέου χορήγηση του διουρητικού κρίνεται απαραίτητη, συνιστάται η προστασία των περιοχών του σώματος που εκτίθενται στον ήλιο ή σε τεχνητή ακτινοβολία.

***Προφυλάξεις κατά τη χρήση***

Νεφρική λειτουργία

* Σε περιπτώσεις σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min), η αγωγή αντενδείκνυται.
* Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 60 mL/min), η αγωγή με Triplixam αντενδείκνυται στις δόσεις που περιέχουν συνδυασμό 10mg/2,5mg περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης (δηλ. Triplixam 10mg/2,5mg /5mg και 10mg/2,5mg/10mg).
* Σε ορισμένους υπερτασικούς ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσες εμφανείς νεφρικές βλάβες και στους οποίους οι εξετάσεις αίματος για τη λειτουργική κατάσταση των νεφρών δείχνουν λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια, η αγωγή πρέπει να διακόπτεται και πιθανά να χορηγείται ξανά είτε σε χαμηλή δόση, είτε με ένα μόνο συστατικό.

Σε αυτούς τους ασθενείς, η συνήθης ιατρική παρακολούθηση θα περιλαμβάνει συχνό έλεγχο καλίου και κρεατινίνης, μετά από δύο εβδομάδες αγωγής και, στη συνέχεια, κάθε δύο μήνες κατά το διάστημα θεραπευτικής σταθερότητας. Νεφρική ανεπάρκεια έχει αναφερθεί κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια ή υποκείμενη νεφρική ανεπάρκεια που περιλαμβάνει στένωση της νεφρικής αρτηρίας.

Το φάρμακο συνήθως δεν συνιστάται σε περίπτωση αμφοτερόπλευρης στένωσης νεφρικής αρτηρίας ή στένωσης αρτηρίας μονήρους νεφρού.

* Κίνδυνος αρτηριακής υπότασης ή/και νεφρικής ανεπάρκειας (σε περιπτώσεις καρδιακής ανεπάρκειας, απώλειας ύδατος και ηλεκτρολυτών κλπ.). Έντονη διέγερση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης έχει παρατηρηθεί με την περινδοπρίλη, ιδίως κατά την έντονη απώλεια ύδατος και ηλεκτρολυτών (αυστηρός διαιτητικός περιορισμός του άλατος ή παρατεταμένη διουρητική αγωγή), σε ασθενείς των οποίων η αρτηριακή πίεση ήταν αρχικά χαμηλή, σε περιπτώσεις στένωσης της νεφρικής αρτηρίας, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή κίρρωσης με οίδημα και ασκίτη.

Ο αποκλεισμός αυτού του συστήματος με αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης μπορεί, επομένως, να προκαλέσει, ιδιαίτερα κατά την πρώτη χορήγηση και κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων εβδομάδων αγωγής, αιφνίδια πτώση της αρτηριακής πίεσης ή/και αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης στο πλάσμα, φανερώνοντας λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια. Περιστασιακά, αυτή μπορεί να είναι οξεία κατά την έναρξη εκδήλωσης, αν και σπάνια, με το χρόνο εκδήλωσης να ποικίλλει.

Σε αυτές τις περιπτώσεις, η αγωγή πρέπει να ξεκινάει με χαμηλότερη δόση, η οποία να αυξάνεται προοδευτικά. Σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο ή αγγειοεγκεφαλική νόσο, μία υπερβολική πτώση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να προκαλέσει έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο.

* Τα θειαζιδικά και θειαζιδικού τύπου διουρητικά είναι πλήρως αποτελεσματικά μόνο όταν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική ή ελάχιστα διαταραγμένη (επίπεδα κρεατινίνης κάτω από περίπου 25 mg/l, δηλ. 220 µmol/l για έναν ενήλικα).

Στους ηλικιωμένους, η τιμή των επιπέδων κρεατινίνης στο πλάσμα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την ηλικία, το βάρος σώματος και το φύλο.

Η υπο-ογκαιμία, δευτερογενής της απώλειας ύδατος και νατρίου που προκαλείται από το διουρητικό στην αρχή της αγωγής, επιφέρει μείωση της σπειραματικής διήθησης. Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης στο αίμα. Αυτή η παροδική λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια δεν έχει ανεπιθύμητες επιπτώσεις σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, μπορεί, όμως, να επιδεινώσει μια προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια.

* Η αμλοδιπίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί στις κανονικές δόσεις σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Οι μεταβολές στις συγκεντρώσεις αμλοδιπίνης στο πλάσμα δεν σχετίζονται με κάποιο βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας.
* Η επίδραση του συνδυασμού Triplixam δεν έχει ελεγχθεί στη νεφρική δυσλειτουργία. Κατά τη νεφρική δυσλειτουργία, οι δόσεις του Triplixam πρέπει να ακολουθούν τις δόσεις των συστατικών του, όταν αυτά λαμβάνονται ξεχωριστά.

Υπόταση και απώλεια ύδατος και νατρίου

- Υπάρχει κίνδυνος αιφνίδιας υπότασης παρουσία προϋπάρχουσας έλλειψης νατρίου (ιδίως σε ασθενείς με στένωση της νεφρικής αρτηρίας). Πρέπει, επομένως, να πραγματοποιείται συστηματικός έλεγχος για κλινικά σημεία απώλειας ύδατος και ηλεκτρολυτών, που μπορεί να εκδηλωθεί με ενδιάμεσο επεισόδιο διάρροιας ή εμέτου. Σε αυτούς τους ασθενείς, πρέπει να πραγματοποιείται τακτικός έλεγχος των ηλεκτρολυτών του πλάσματος.

 Η έντονη υπόταση μπορεί να απαιτεί την ενδοφλέβια χορήγηση ισοτονικού αλατούχου διαλύματος. Η παροδική υπόταση δεν αποτελεί αντένδειξη στην εξακολούθηση της αγωγής. Μετά την αποκατάσταση ικανοποιητικού όγκου αίματος και αρτηριακής πίεσης, η αγωγή μπορεί να χορηγηθεί ξανά, είτε σε μειωμένη δόση, είτε με ένα από τα συστατικά.

* Οποιαδήποτε διουρητική αγωγή μπορεί να προκαλέσει μείωση των επιπέδων νατρίου, που μπορεί να έχει σοβαρές επιπτώσεις. Η πτώση των επιπέδων νατρίου ενδέχεται αρχικά να είναι ασυμπτωματική και ως εκ τούτου είναι απαραίτητος ο τακτικός έλεγχος. Ο έλεγχος πρέπει να γίνεται συχνότερα στους ηλικιωμένους και τους κιρρωτικούς ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.8 και 4.9).

Επίπεδα καλίου

* Ο συνδυασμός ινδαπαμίδης με περινδοπρίλη και αμλοδιπίνη δεν αποτρέπει την εκδήλωση υποκαλιαιμίας, ιδιαίτερα σε διαβητικούς ασθενείς ή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Όπως με οποιονδήποτε αντιυπερτασικό παράγοντα σε συνδυασμό με διουρητικό, πρέπει να πραγματοποιείται τακτικός έλεγχος των επιπέδων καλίου του πλάσματος.
* Αυξήσεις του καλίου του ορού έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της περινδοπρίλης. Οι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνουν νεφρική ανεπάρκεια, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ηλικία (>70 ετών), σακχαρώδη διαβήτη και άλλα συμβάματα, ιδιαίτερα αφυδάτωση, οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση και ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών (π.χ. σπειρονολακτόνη, επλερενόνη, τριαμτερένη ή αμιλορίδη), συμπληρωμάτων καλίου ή υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο ή αφορούν τους ασθενείς που παίρνουν άλλα φάρμακα τα οποία σχετίζονται με αυξήσεις του καλίου του ορού (π.χ. ηπαρίνη). Η χρήση συμπληρωμάτων καλίου, καλιοσυντηρητικών διουρητικών ή υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού. Η υπερκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει σοβαρές και, ορισμένες φορές, θανατηφόρες αρρυθμίες. Εάν η ταυτόχρονη χρήση των προαναφερθέντων παραγόντων κρίνεται απαραίτητη, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και τακτική παρακολούθηση του καλίου του ορού (βλ. παράγραφο 4.5).

Η απώλεια του καλίου που οδηγεί σε υποκαλιαιμία αποτελεί τον κυριότερο κίνδυνο των θειαζιδικών διουρητικών και των διουρητικών παρόμοιας δράσης. Ο κίνδυνος εμφάνισης υποκαλιαιμίας (<3,4 mmol/l) πρέπει να προλαμβάνεται σε ορισμένες ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως στους ηλικιωμένους ή/και στους υποσιτιζόμενους, ανεξάρτητα από το εάν ακολουθούν πολυφαρμακευτική αγωγή ή όχι, στους κιρρωτικούς ασθενείς με οίδημα και ασκίτη, τους ασθενείς με στεφανιαία νόσο και τους ασθενείς που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια. Στην περίπτωση αυτή, η υποκαλιαιμία αυξάνει την καρδιακή τοξικότητα των καρδιακών γλυκοσιδών και τον κίνδυνο διαταραχών του ρυθμού.

Άτομα που εμφανίζουν επιμήκυνση του διαστήματος QT, είτε συγγενούς είτε ιατρογενούς αιτιολογίας, αντιμετωπίζουν επίσης κίνδυνο. Η υποκαλιαιμία, όπως και η βραδυκαρδία, δρα ως παράγοντας που ευνοεί την εκδήλωση σοβαρών διαταραχών του ρυθμού και συγκεκριμένα κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου (torsades de pointes), η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα.

Σε κάθε περίπτωση, είναι απαραίτητο να γίνεται συχνότερος έλεγχος των επιπέδων καλίου στο πλάσμα. Η πρώτη μέτρηση των επιπέδων καλίου στο πλάσμα πρέπει να πραγματοποιείται κατά την πρώτη εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας.

Η διαπίστωση υποκαλιαιμίας απαιτεί την αποκατάστασή της.

Επίπεδα ασβεστίου

Τα θειαζιδικά και παρόμοιας δράσης διουρητικά είναι δυνατόν να μειώσουν την απέκκριση ασβεστίου από τα ούρα και να προκαλέσουν ήπια και παροδική αύξηση των επιπέδων ασβεστίου στο πλάσμα. Τα έντονα αυξημένα επίπεδα ασβεστίου μπορεί να σχετίζονται με μη διαγνωσμένο υπερπαραθυρεοειδισμό. Σε αυτές τις περιπτώσεις, πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία, πριν τον έλεγχο της παραθυρεοειδικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.8).

Νεφραγγειακή υπέρταση

Η θεραπεία της νεφραγγειακής υπέρτασης είναι η επαναγγείωση. Ωστόσο, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης μπορεί να είναι ευεργετικοί σε ασθενείς με νεφραγγειακή υπέρταση, οι οποίοι βρίσκονται εν αναμονή διορθωτικής χειρουργικής ή όταν αυτή η χειρουργική επέμβαση δεν είναι δυνατή.

Εάν το Triplixam χορηγηθεί σε ασθενείς με γνωστή ή υποπτευόμενη στένωση της νεφρικής αρτηρίας, η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει σε νοσοκομειακό περιβάλλον σε χαμηλή δόση και να παρακολουθούνται η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα καλίου, αφού κάποιοι ασθενείς έχουν εκδηλώσει λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια αναστρέψιμη με τη διακοπή της αγωγής.

Βήχας

Με τη χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης έχει αναφερθεί ξηρός βήχας. Χαρακτηρίζεται από την επιμονή του και εξαφανίζεται με τη διακοπή της αγωγής. Στην περίπτωση εκδήλωσης αυτού του συμπτώματος, πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα ιατρογενούς αιτιολογίας. Εάν και πάλι προτιμάται η χορήγηση αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, μπορεί να εξετάζεται το ενδεχόμενο εξακολούθησης της αγωγής.

Αθηροσκλήρωση

Ο κίνδυνος υπότασης υπάρχει σε όλους τους ασθενείς, αλλά πρέπει να λαμβάνεται ιδιαίτερη μέριμνα σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο ή εγκεφαλική κυκλοφορική ανεπάρκεια, με την αγωγή να ξεκινά σε χαμηλή δόση.

Υπερτασική κρίση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αμλοδιπίνης σε υπερτασική κρίση δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Καρδιακή ανεπάρκεια/σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια

Οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

Σε μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορίας ΙΙΙ και IV κατά ΝΥΗΑ), η αναφερόμενη συχνότητα πνευμονικού οιδήματος ήταν υψηλότερη στην ομάδα αμλοδιπίνης, σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (βλ. παράγραφο 5.1). Οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων και θνησιμότητας.

Σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (βαθμού IV), η αγωγή πρέπει να ξεκινά υπό ιατρική επίβλεψη, με μειωμένη αρχική δόση. Η αγωγή με β-αποκλειστές σε υπερτασικούς ασθενείς με στεφανιαία ανεπάρκεια δεν πρέπει να διακόπτεται: ο αναστολέας του ΜΕΑ πρέπει να προστίθεται στον β-αποκλειστή.

Στένωση αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας / υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια

Οι αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με απόφραξη της ροής εξώθησης της αριστερής κοιλίας.

Διαβητικοί ασθενείς

Σε ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (αυτόματη τάση για αυξημένα επίπεδα καλίου), η αγωγή πρέπει να ξεκινάει υπό ιατρική επίβλεψη, με μειωμένη αρχική δόση.

Τα επίπεδα γλυκαιμίας πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε διαβητικούς ασθενείς που έχουν προηγούμενα ακολουθήσει αγωγή με αντιδιαβητικά δισκία ή ινσουλίνη, κυρίως κατά τον πρώτο μήνα αγωγής με αναστολέα του ΜΕΑ.

Η παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος είναι σημαντική σε διαβητικούς ασθενείς, ιδιαίτερα όταν είναι χαμηλά τα επίπεδα καλίου.

Εθνολογικές διαφορές

Όπως συμβαίνει και με τους άλλους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, η περινδοπρίλη είναι φαινομενικά λιγότερο αποτελεσματική στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε μαύρους ασθενείς, σε σύγκριση με ασθενείς που δεν είναι μαύροι, πιθανά λόγω του υψηλότερου επιπολασμού χαμηλών επιπέδων ρενίνης στον πληθυσμό των μαύρων υπερτασικών.

Χειρουργική / αναισθησία

Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης μπορούν να προκαλέσουν υπόταση σε περιπτώσεις αναισθησίας, ιδιαίτερα όταν το αναισθητικό που χορηγείται είναι παράγοντας με υποτασική δράση.

Συνιστάται, επομένως, να διακόπτεται, όποτε είναι δυνατόν, η αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης μακράς διάρκειας δράσης, όπως η περινδοπρίλη, μία ημέρα πριν τη χειρουργική επέμβαση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σπάνια, οι αναστολείς του ΜΕΑ έχουν συσχετιστεί με ένα σύνδρομο που αρχίζει με χολοστατικό ίκτερο και εξελίσσεται σε κεραυνοβόλο ηπατική νέκρωση και (μερικές φορές) σε θάνατο. Ο μηχανισμός αυτού του συνδρόμου δεν είναι κατανοητός. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς του ΜΕΑ και εκδηλώνουν ίκτερο ή σημαντική αύξηση των ηπατικών ενζύμων πρέπει να διακόπτουν τον αναστολέα του ΜΕΑ και να έχουν την κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση (βλ. Παράγραφο 4.8).

Η ημιπερίοδος ζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται και οι τιμές AUC είναι υψηλότερες σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία: δεν έχουν καθιερωθεί δοσολογικές συστάσεις. Επομένως, η αμλοδιπίνη πρέπει να χορηγείται αρχικά στο κατώτερο επίπεδο του δοσολογικού εύρους και να δίνεται προσοχή, τόσο κατά την έναρξη της αγωγής, όσο και κατά την αύξηση της δόσης. Μπορεί να χρειαστεί αργή τιτλοποίηση της δόσης και προσεκτική παρακολούθηση, σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Η επίδραση του συνδυασμού Triplixam δεν έχει ελεγχθεί κατά την ηπατική δυσλειτουργία. Λαμβάνοντας υπ’ όψη την επίδραση κάθε συστατικού ξεχωριστά αυτού του συνδυασμού, το Triplixam αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Ουρικό οξύ

Σε ασθενείς με υπερουριχαιμία αυξάνεται η προδιάθεση για κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας.

Μεγαλύτερης ηλικίας άτομα

Η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα καλίου πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη της αγωγής. Η αρχική δόση προσαρμόζεται στη συνέχεια, ανάλογα με την ανταπόκριση της αρτηριακής πίεσης, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις απώλειας ύδατος και ηλεκτρολυτών, προκειμένου να αποφευχθεί η αιφνίδια εκδήλωση υπότασης.

Στους ηλικιωμένους, η αύξηση της δόσης της αμλοδιπίνης πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

*Φάρμακα που προκαλούν υπερκαλιαιμία:*

Κάποια φάρμακα ή θεραπευτικές κατηγορίες μπορεί να αυξήσουν την εκδήλωση υπερκαλιαιμίας: αλισκιρένη, άλατα καλίου, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς του ΜΕΑ, ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης ΙΙ, ΜΣΑΦ, ηπαρίνες, ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, όπως κυκλοσπορίνη ή τακρόλιμους, τριμεθοπρίμη. Ο συνδυασμός αυτών των φαρμάκων αυξάνει τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας.

*Η ταυτόχρονη χορήγηση αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3):*

Αλισκιρένη: Σε ασθενείς με διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία, αυξάνεται ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και καρδιαγγειακής νοσηρότητας.

*Δεν συνιστάται ταυτόχρονη χορήγηση:*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Συστατικό*** | ***Γνωστή αλληλεπίδραση με το ακόλουθο προϊόν***  | ***Αλληλεπίδραση με άλλο φαρμακευτικό προϊόν*** |
| περινδοπρίλη / ινδαπαμίδη | Λίθιο | Έχουν αναφερθεί αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων λιθίου στον ορό και της τοξικότητας, κατά την ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου με αναστολείς του ΜΕΑ. Η χρήση περινδοπρίλης σε συνδυασμό με ινδαπαμίδη και λίθιο δεν συνιστάται, αλλά αν ο συνδυασμός αποδεικνύεται απαραίτητος, πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτικός έλεγχος των επιπέδων λιθίου στον ορό (βλ. παράγραφο 4.4). |
| περινδοπρίλη | Αλισκιρένη | Σε ασθενείς εκτός των ασθενών με διαβήτη ή νεφρική δυσλειτουργία, αυξάνεται ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας (βλ. παράγραφο 4.4). |
| Ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ και αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτασίνης | Αναφέρεται στη βιβλιογραφία ότι, σε ασθενείς με εγκατεστημένη αθηρωματική νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια ή διαβήτη με βλάβη τελικού οργάνου, η ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ και αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτασίνης συνδέεται με υψηλότερη συχνότητα υπότασης, συγκοπής, υπερκαλιαιμίας και επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), συγκριτικά με τη χρήση ενός παράγοντα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Ο διπλός αποκλεισμός (π.χ. συνδυάζοντας αναστολέα του ΜΕΑ με ανταγωνιστή υποδοχέων αγγειοτασίνης ΙΙ) πρέπει να περιορίζεται σε εξατομικευμένα περιστατικά, με στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των επιπέδων καλίου και της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 4.4). |
| Εστραμουστίνη | Κίνδυνος αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως αγγειονευρωτικό οίδημα (αγγειοοίδημα).  |
| Καλιοσυντηρητικά φάρμακα (π.χ. τριαμτερένη, αμιλορίδη…), κάλιο (άλατα)  | Υπερκαλιαιμία (δυνάμει θανατηφόρα), ιδιαίτερα σε συνδυασμό με νεφρική δυσλειτουργία (επιπρόσθετη δράση υπερκαλιαιμίας). Ο συνδυασμός περινδοπρίλης με τα προαναφερθέντα φάρμακα δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν, ωστόσο, ενδείκνυται η ταυτόχρονη χρήση, πρέπει να γίνεται με προσοχή και συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού. Για τη χρήση σπειρονολακτόνης κατά την καρδιακή ανεπάρκεια, βλ. «Ταυτόχρονη χορήγηση με ιδιαίτερη προσοχή».  |
| αμλοδιπίνη | Δαντρολένη (έγχυση) | Σε πειραματόζωα, παρατηρούνται θανατηφόρες κοιλιακές μαρμαρυγές και καρδιαγγειακή καταπληξία, σε συνδυασμό με υπερκαλιαιμία, μετά από χορήγηση βεραπαμίλης και ενδοφλέβιας δαντρολένης. Λόγω του κινδύνου υπερκαλιαιμίας, συνιστάται να αποφεύγεται η συγχορήγηση αποκλειστών διαύλου ασβεστίου, όπως η αμλοδιπίνη, σε ασθενείς με προδιάθεση για κακοήθη υπερθερμία και στην αντιμετώπιση της κακοήθους υπερθερμίας |
|  | Γκρέιπφρουτ ή χυμός γκρέιπφρουτ  | Η βιοδιαθεσιμότητα μπορεί να αυξηθεί σε κάποιους ασθενείς, με αποτέλεσμα αυξημένη δράση μείωσης της αρτηριακής πίεσης  |

*Ταυτόχρονη χορήγηση με ιδιαίτερη προσοχή:*

| ***Συστατικό*** | ***Γνωστή αλληλεπίδραση με το ακόλουθο προϊόν***  | ***Αλληλεπίδραση με άλλο φαρμακευτικό προϊόν*** |
| --- | --- | --- |
| περινδοπρίλη / ινδαπαμίδη  | Μπακλοφένη | Αυξημένη αντιυπερτασική δράση. Παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και προσαρμογή της αντιυπερτασικής δόσης, εάν είναι απαραίτητο.  |
| Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (συμπεριλαμβανομένου ακετυλοσαλικυλκού οξέος σε υψηλές δόσεις) | Όταν οι αναστολείς του ΜΕΑ χορηγούνται ταυτόχρονα με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε αντιφλεγμονώδη δόση, αναστολείς του COX-2 και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ), μπορεί να σημειωθεί περιορισμός της αντιυπερτασικής δράσης. Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του ΜΕΑ και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και αύξησης του καλίου του ορού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα προβληματική νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς πρέπει να ενυδατώνονται δεόντως και θα πρέπει να δοθεί προσοχή στον έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας και περιοδικά στη συνέχεια. |
| περινδοπρίλη | Αντιδιαβητικοί παράγοντες (ινσουλίνη, υπογλυκαιμικοί παράγοντες) | Επιδημιολογικές μελέτες έχουν υποδηλώσει ότι η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του ΜΕΑ και αντιδιαβητικών φαρμάκων (ινσουλίνη, αντιδιαβητικά δισκία) ενδέχεται να προκαλέσει αυξημένη υπογλυκαιμική δράση με κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Το φαινόμενο αυτό φάνηκε πιθανότερο να εκδηλωθεί κατά τις πρώτες εβδομάδες της αγωγής συνδυασμού και σε ασθενείς νεφρική δυσλειτουργία. |
| Μη καλιοσυντηρητικά διουρητικά | Ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά και ιδίως εκείνοι που παρουσιάζουν μείωση όγκου ή/και άλατος ενδέχεται να εκδηλώσουν υπερβολική μείωση της αρτηριακής πίεσης, μετά την έναρξη αγωγής με αναστολέα του ΜΕΑ. Η πιθανότητα υποτασικής δράσης μπορεί να μειωθεί με διακοπή του διουρητικού, αυξάνοντας τον όγκο ή την πρόσληψη άλατος πριν την έναρξη της αγωγής με χαμηλές και προοδευτικές δόσεις περινδοπρίλης.Κατά την αρτηριακή υπέρταση, όταν η προηγούμενη διουρητική αγωγή μπορεί να έχει προκαλέσει μείωση άλατος/όγκου, είτε πρέπει να διακόπτεται το διουρητικό πριν την έναρξη χορήγησης αναστολέα του ΜΕΑ, όπου μπορεί στη συνέχεια να χορηγηθεί ξανά μη καλιοσυντηρητικό διουρητικό, είτε να ξεκινά η χορήγηση αναστολέα του ΜΕΑ σε χαμηλή δόση και προοδευτικά να αυξάνεται.Στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια που αντιμετωπίζεται με διουρητικό, η χορήγηση αναστολέα του ΜΕΑ πρέπει να ξεκινά σε πολύ χαμηλή δόση, πιθανά αφού μειωθεί η δόση του συνδυαζόμενου μη καλιοσυντηρητικού διουρητικού.Σε κάθε περίπτωση, πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία (επίπεδα κρεατινίνης), κατά τις πρώτες εβδομάδες αγωγής με αναστολέα του ΜΕΑ. |
| Καλιοσυντηρητικά διουρητικά (επλερενόνη, σπειρονολακτόνη) | Με επλερενόνη ή σπειρονολακτόνη σε δόσεις μεταξύ 12,5 mg και 50 mg την ημέρα και με χαμηλές δόσεις αναστολέων του ΜΕΑ:Κατά τη θεραπευτική αγωγή της καρδιακής ανεπάρκειας κατηγορίας II-IV (NYHA) με κλάσμα εξώθησης <40% και προηγούμενη αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ και διουρητικά της αγκύλης, κίνδυνος υπερκαλιαιμίας, δυνάμει θανατηφόρας, ιδιαίτερα σε περίπτωση μη τήρησης των συνταγογραφικών συστάσεων του συνδυασμού αυτού.Πριν την έναρξη χορήγησης του συνδυασμού, να ελέγχεται η απουσία υπερκαλιαιμίας και νεφρικής δυσλειτουργίας.Συνιστάται στενή παρακολούθηση της καλιαιμίας και της κρεατινιναιμίας τον πρώτο μήνα αγωγής, μία φορά την εβδομάδα αρχικά και μία φορά το μήνα στη συνέχεια. |
| ινδαπαμίδη | Φάρμακα που προκαλούν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de pointes) | Λόγω του κινδύνου υποκαλιαιμίας, η ινδαπαμίδη πρέπει να χορηγείται με προσοχή όταν συνδυάζεται με φαρμακευτικά προϊόντα που προκάλεσαν κοιλιακές ταχυκαρδίες δίκην ριπιδίου (torsades de pointe), όπως: - αντιαρρυθμικά τάξης Ια (κινιδίνη, υδροκινιδίνη, δισοπυραμίδη), - αντιαρρυθμικά τάξης ΙΙΙ (αμιοδαρόνη, δοφετιλίδη, ιμπουτιλίδη, βρετύλιο, σοταλόλη), - ορισμένα νευροληπτικά (χλωρπρομαζίνη, κυαμεμαζίνη, λεβομεπρομαζίνη, θειοριδαζίνη, τριφλουοπεραζίνη), βενζαμίδες (αμισουλπρίδη, σουλπιρίδη, σουλτοπρίδη, τιαπρίδη), βουτυροφαινόνες (δροπεριδόλη, αλοπεριδόλη), άλλα νευροληπτικά (πιμοζίδη), - άλλες ουσίες, όπως μπεπριδίλη, σιζαπρίδη, διφεμανίλη, ενδοφλέβια ερυθρομυκίνη, αλοφαντρίνη, μιζολαστίνη, μοξιφλοξασίνη, πενταμιδίνη, σπαρφλοξασίνη, ενδοφλέβια βινκαμίνη, μεθαδόνη, αστεμιζόλη, τερφεναδίνη. Πρόληψη χαμηλών επιπέδων καλίου και αποκατάσταση εάν χρειάζεται: παρακολούθηση του διαστήματος QT.  |
|  | Αμφοτερικίνη B (ενδοφλέβια οδός), γλυκοκορτικοειδή και μεταλλοκορτικοειδή (συστηματικής οδού), τετρακοσακτίδη, διεγερτικά καθαρτικά  | Αυξημένος κίνδυνος χαμηλών επιπέδων καλίου (αθροιστική δράση). Έλεγχος των επιπέδων καλίου και αποκατάσταση εάν χρειάζεται: ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε περίπτωση αγωγής με καρδιακές γλυκοσίδες. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μη διεγερτικά καθαρτικά. |
|  | Καρδιακές γλυκοσίδες | Τα χαμηλά επίπεδα καλίου ευνοούν την τοξική δράση των καρδιακών γλυκοσιδών. Πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα καλίου και το ΗΚΓ και να αναπροσαρμόζεται η αγωγή, εάν χρειάζεται. |
| αμλοδιπίνη | Επαγωγείς του CYP3A4  | Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία αναφορικά με την επίδραση των επαγωγέων του CYP3A4 στην αμλοδιπίνη. Η ταυτόχρονη χρήση επαγωγέων του CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, υπερικόν το διάτρητον) μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις αμλοδιπίνης στο πλάσμα. Η αμλοδιπίνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε συνδυασμό με επαγωγείς του CYP3A4.  |
|  | Αναστολείς του CYP3A4  | Η ταυτόχρονη χορήγηση αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (αναστολείς πρωτεάσης, αντιμηκυτιασικά αζόλης, μακρολίδες, όπως ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) ενδέχεται να προκαλέσει σημαντική αύξηση της έκθεσης στην αμλοδιπίνη. Η κλινική μετάφραση αυτών των φαρμακοκινητικών διακυμάνσεων μπορεί να είναι πιο έντονη στους ηλικιωμένους. Μπορεί, επομένως, να απαιτείται κλινικός έλεγχος και προσαρμογή της δόσης.  |

*Ταυτόχρονη χορήγηση που πρέπει να λαμβάνεται υπ’ όψη:*

| ***Συστατικό*** | ***Γνωστή αλληλεπίδραση με το ακόλουθο προϊον*** | ***Αλληλεπίδραση με άλλο φαρμακευτικό προϊόν*** |
| --- | --- | --- |
| περινδοπρίλη / ινδαπαμίδη / αμλοδιπίνη | Αντικαταθλιπτικά τύπου ιμιπραμίνης (τρικυκλικά), νευροληπτικά  | Αυξημένη αντιυπερτασική δράση και αυξημένος κίνδυνος ορθοστατικής υπότασης (αθροιστική δράση). |
|  | Άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες | Η χρήση άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων μπορεί να προκαλέσει επιπρόσθετη μείωση της αρτηριακής πίεσης.  |
|  | Κορτικοστεροειδή, τετρακοσακτίδη  | Μείωση της αντιυπερτασικής δράσης (κατακράτηση άλατος και ύδατος λόγω κορτικοστεροειδών). |
| περινδοπρίλη | Αντιυπερτασικοί παράγοντες και αγγειοδιασταλτικάΑλλοπουρινόλη, κυτταροστατικοί ή ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, συστημικά κορτικοστεροειδή ή προκαϊναμίδη | Η ταυτόχρονη χρήση με νιτρογλυκερίνη και άλλα νιτρώδη, ή άλλα αγγειοδιασταλτικά, μπορεί να , μειώσει επιπλέον την αρτηριακή πίεση.Η ταυτόχρονη χορήγηση με αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να επιφέρει αυξημένο κίνδυνο λευκοπενίας.  |
|  | Αναισθητικά φάρμακα | Οι αναστολείς του ΜΕΑ ενδέχεται να ενισχύσουν την υποτασική δράση ορισμένων αναισθητικών φαρμάκων |
|  | Διουρητικά (θειαζιδικά ή της αγκύλης) | Η προηγούμενη αγωγή με υψηλή δόση διουρητικών μπορεί να προκαλέσει μείωση του όγκου αίματος και κίνδυνο υπότασης κατά την έναρξη της αγωγής με περινδοπρίλη. |
|  | Γλιπτίνες (λιναγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη, σιταγλιπτίνη, βιλδαγλιπτίνη) | Αυξημένος κίνδυνος αγγειοοιδήματος, λόγω της μειωμένης δραστηριότητας της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης IV (DPP-IV) από τη γλιπτίνη, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολέα του ΜΕΑ. |
|  | Συμπαθομιμητικά | Τα συμπαθομιμητικά μπορεί να μειώσουν την αντιυπερτασική δράση των αναστολέων του ΜΕΑ |
|  | Χρυσός | Νιτριτοειδείς αντιδράσεις (τα συμπτώματα περιλαμβάνουν έξαψη του προσώπου, ναυτία, έμετο και υπόταση) έχουν σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με ενέσιμο χρυσό (νάτριο aurothiomalate) και ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της περινδοπρίλης. |
| ινδαπαμίδη | Μετφορμίνη | Γαλακτική οξέωση λόγω μετφορμίνης που προκαλείται από την πιθανή λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια η οποία σχετίζεται με τα διουρητικά και πιο συγκεκριμένα με τα διουρητικά της αγκύλης. Να μην χρησιμοποιείται μετφορμίνη όταν τα επίπεδα κρεατινίνης στο πλάσμα υπερβαίνουν τα 15 mg/l (135 micromol/l) στους άνδρες και τα 12 mg/l (110 micromol/l) στις γυναίκες. |
|  | Ιωδιούχο σκιαγραφικό μέσον | Σε περίπτωση αφυδάτωσης που προκαλείται από τα διουρητικά, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται υψηλές δόσεις ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου. Πρέπει να πραγματοποιείται ενυδάτωση πριν τη χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας. |
|  | Ασβέστιο (άλατα) | Κίνδυνος αυξημένων επιπέδων ασβεστίου λόγω μειωμένης απομάκρυνσης του ασβεστίου από τα ούρα  |
|  | Κυκλοσπορίνη | Κίνδυνος αυξημένων επιπέδων κρεατινίνης, χωρίς μεταβολή στα κυκλοφορούντα επίπεδα κυκλοσπορίνης, ακόμα και όταν δεν υπάρχει έλλειψη άλατος και ύδατος  |
| αμλοδιπίνη | Ατορβαστατίνη, διγοξίνη, βαρφαρίνη ή κυκλοσπορίνη  | Σε μελέτες κλινικής αλληλεπίδρασης, η αμλοδιπίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης, της διγοξίνης, της βαρφαρίνης ή της κυκλοσπορίνης. |
| Σιμβαστατίνη | Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων 10 mg αμλοδιπίνης με 80 mg σιμβαστατίνης προκάλεσε αύξηση κατά 77% της έκθεσης στη σιμβαστατίνη, συγκριτικά με σιμβαστατίνη μόνο. Να περιορίζεται η δόση της σιμβαστατίνης σε 20 mg την ημέρα, σε ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη. |

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Λόγω των επιδράσεων στην κύηση και τη γαλουχία των μεμονωμένων συστατικών αυτού του συνδυασμού, το Triplixam δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Το Triplixam αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης.

Το Triplixam αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Επομένως, λαμβάνοντας υπ’ όψη το πόσο σημαντική είναι η θεραπεία αυτή για τη μητέρα, πρέπει να λαμβάνεται απόφαση εάν θα διακόπτεται η γαλουχία ή η θεραπεία με Triplixam.

Κύηση

*Περινδοπρίλη:*

**Η χρήση αναστολέων του ΜΕΑ δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (βλ. Παράγραφο 4.4). Η χρήση αναστολέων του ΜΕΑ αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (βλ. Παραγράφους 4.3 και 4.4).**

Τα επιδημιολογικά στοιχεία αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης δεν έχουν καταλήξει σε συμπεράσματα. Ωστόσο, μια μικρή αύξηση του κινδύνου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη θα πρέπει να αντικαταστήσουν την αγωγή με εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές οι οποίες διαθέτουν εδραιωμένο προφίλ ασφάλειας για χορήγηση κατά την εγκυμοσύνη, εκτός εάν η εξακολούθηση της θεραπείας με αναστολέα του ΜΕΑ κρίνεται ουσιώδης. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να διακόπτεται αμέσως και, εάν χρειάζεται, να ξεκινάει εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση σε θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο προκαλεί ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλ. παράγραφο 5.3).

Εάν η έκθεση σε αναστολέα του ΜΕΑ έχει πραγματοποιηθεί από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου.

Βρέφη των οποίων οι μητέρες λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

*Ινδαπαμίδη:*

Η παρατεταμένη έκθεση σε θειαζίδη κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης μπορεί να μειώσει τον μητρικό όγκο πλάσματος, καθώς και τη μητροπλακουντιαία ροή αίματος, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει εμβρυοπλακουντιαία ισχαιμία και επιβράδυνση της ανάπτυξης. Επιπλέον, έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά υπογλυκαιμίας και θρομβοπενίας σε νεογνά, μετά από βραχυχρόνια έκθεση.

*Αμλοδιπίνη*

Η ασφάλεια της αμλοδιπίνης κατά την ανθρώπινη εγκυμοσύνη δεν έχει αποδειχτεί.

Σε μελέτες πειραματόζωων, έχει παρατηρηθεί αναπαραγωγική τοξικότητα σε υψηλές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3).

Γαλουχία

Το Triplixam αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

*Περινδοπρίλη:*

Εφ’ όσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της περινδοπρίλης κατά τη διάρκεια του θηλασμού, η περινδοπρίλη δεν συνιστάται και είναι προτιμότερο να εξετάζονται εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές που διαθέτουν τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, κυρίως κατά τον θηλασμό νεογνών ή πρόωρων βρεφών.

*Ινδαπαμίδη:*

Η ινδαπαμίδη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Η ινδαπαμίδη ομοιάζει πολύ προς τα θειαζιδικά διουρητικά, τα οποία έχουν συνδεθεί, κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, με μείωση ή ακόμα και διακοπή της παραγωγής γάλακτος. Υπερευαισθησία σε σουλφοναμιδικά φάρμακα, πιθανότητα εκδήλωσης υποκαλιαιμίας.

*Αμλοδιπίνη:*

Δεν είναι γνωστό εάν η αμλοδιπίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Γονιμότητα

*Κοινά σε περινδοπρίλη και ινδαπαμίδη:*

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας δεν έχουν δείξει επίδραση στη γονιμότητα σε θηλυκούς και αρσενικούς αρουραίους (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν αναμένεται να υπάρχουν επιδράσεις στη γονιμότητα για τους ανθρώπους.

*Αμλοδιπίνη*

Αναστρέψιμες βιοχημικές αλλαγές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων έχουν αναφερθεί σε κάποιους ασθενείς που λάμβαναν ως αγωγή αποκλειστές διαύλων ασβεστίου. Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή αναφορικά με την πιθανή επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα. Σε μία μελέτη αρουραίων, εντοπίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα των αρσενικών αρουραίων (βλ. παράγραφο 5.3).

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την επίδραση του Triplixam στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Η περινδοπρίλη και η ινδαπαμίδη δεν επηρεάζουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών, αλλά είναι δυνατόν να εκδηλωθούν, σε ορισμένους ασθενείς, μεμονωμένες αντιδράσεις αναφορικά με τη χαμηλή αρτηριακή πίεση.

Η αμλοδιπίνη μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Εάν οι ασθενείς πάσχουν από ζάλη, πονοκέφαλο, κόπωση, εξάντληση ή ναυτία, μπορεί να διαταραχτεί η ικανότητα αντίδρασης.

Ως αποτέλεσμα, ενδέχεται να διαταραχτεί η ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών. Συνιστάται προσοχή, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της αγωγής.

* 1. **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις με περινδοπρίλη, ινδαπαμίδη και αμλοδιπίνη, όταν χορηγούνται ξεχωριστά, είναι: ζάλη, πονοκέφαλος, παραισθησία, ίλιγγος, υπνηλία, οπτικές διαταραχές, εμβοές, αίσθημα παλμών, έξαψη, υπόταση (και ενέργειες που σχετίζονται με την υπόταση), βήχας, δύσπνοια, γαστρεντερικές διαταραχές (κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, δυσγευσία, ναυτία, δυσπεψία, έμετος), κνησμός, εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα, μυϊκές κράμπες, οίδημα σφυρού, εξασθένηση, οίδημα και κόπωση.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί κατά την αγωγή με περινδοπρίλη, ινδαπαμίδη ή αμλοδιπίνη και έχουν καταταχθεί με βάση την ακόλουθη συχνότητα:

Πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), όχι συχνές, (≥1/1000 έως <1/100), σπάνιες (≥1/10000 έως <1/1000), πολύ σπάνιες (<1/10000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

| **MedDRA****Κατηγορία Οργάνου Συστήματος** | **Ανεπιθύμητες ενέργειες** | **Συχνότητα** |
| --- | --- | --- |
| **Περινδοπρίλη** | **Ινδαπαμίδη** | **Αμλοδιπίνη** |
| **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος**  | Ηωσινοφιλία  | Όχι συχνές \* | - | - |
| Ακοκκιοκυτταραιμία (βλέπε παράγραφο 4.4) | Πολύ σπάνιες | Πολύ σπάνιες | - |
| Απλαστική αναιμία | - | Πολύ σπάνιες |  |
| Πανκυτταροπενία | Πολύ σπάνιες | - | - |
| Μείωση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη (βλ. Παράγραφο 4.4)  | Πολύ σπάνιες | - | - |
|  |  | - | - |
| Λευκοπενία (βλέπε παράγραφο 4.4) | Πολύ σπάνιες | Πολύ σπάνιες | Πολύ σπάνιες |
| Ουδετεροπενία (βλέπε παράγραφο 4.4) | Πολύ σπάνιες | - | - |
| Αιμολυτική αναιμία | Πολύ σπάνιες | Πολύ σπάνιες | - |
| Θρομβοπενία (βλέπε παράγραφο 4.4) | Πολύ σπάνιες | Πολύ σπάνιες | Πολύ σπάνιες |
| **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος** | Αλλεργικές αντιδράσεις  | - | - | Πολύ σπάνιες |
| **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης** | Υπογλυκαιμία (βλ. Παραγράφους 4.4 και 4.5) | Όχι συχνές \* | - | - |
| Υπερκαλιαιμία αναστρέψιμη με τη διακοπή της αγωγής (βλ. παράγραφο 4.4) |  Όχι συχνές \* | - | - |
| Υπονατριαιμία (βλ. παράγραφο 4.4) | Όχι συχνές \* | Μη γνωστές |  |
| Υπεργλυκαιμία | - | - | Πολύ σπάνιες |
| Υπερασβεστιαιμία | - | Πολύ σπάνιες | - |
| Απώλεια καλίου με υποκαλιαιμία, ιδιαίτερα σοβαρή σε ορισμένους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4) | - | Μη γνωστές | - |
| **Ψυχιατρικές διαταραχές** | Αϋπνία | - | - | Όχι συχνές |
| Μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου άγχους) | - | - | Όχι συχνές |
| Διαταραχές της διάθεσης | Όχι συχνές | - | - |
| Κατάθλιψη | - | - | Όχι συχνές |
| Διαταραχές του ύπνου | Όχι συχνές | - | - |
| Σύγχυση | Πολύ σπάνιες | - | Σπάνιες |
| **Διαταραχές του νευρικού συστήματος** | Ζάλη  | Συχνές | - | Συχνές |
| Πονοκέφαλος  | Συχνές | Σπάνιες | Συχνές |
| Παραισθησία  | Συχνές | Σπάνιες | Όχι συχνές |
| Ίλιγγος  | Συχνές | Σπάνιες | - |
| Υπνηλία | Όχι συχνές \* | - | Συχνές |
| Υπαισθησία | - | - | Όχι συχνές |
| Δυσγευσία | Συχνές | - | Όχι συχνές |
| Τρόμος | - | - | Όχι συχνές |
| Συγκοπή |  Όχι συχνές \* | Μη γνωστές | Όχι συχνές |
| Υπερτονία | - | - | Πολύ σπάνιες |
| Περιφερική νευροπάθεια | - | - | Πολύ σπάνιες |
|  |  | - | - |
| **Οφθαλμικές διαταραχές**  | Οπτικές διαταραχές | Συχνές | - | Όχι συχνές |
| Διπλωπία | - | - | Όχι συχνές |
| **Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου** | Εμβοές  | Συχνές | - | Όχι συχνές |
| **Καρδιακές διαταραχές** | Αίσθημα παλμών | Όχι συχνές \* | - | Συχνές |
| Ταχυκαρδία | Όχι συχνές \* | - | - |
| Στηθάγχη (βλ. παράγραφο 4.4) | Πολύ σπάνιες | - | - |
| Αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένης βραδυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας και κολπικής μαρμαρυγής) | Πολύ σπάνιες | Πολύ σπάνιες | Πολύ σπάνιες |
| Έμφραγμα μυοκαρδίου, πιθανώς δευτερογενές της υπερβολικής υπότασης, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4) | Πολύ σπάνιες | - | Πολύ σπάνιες |
| Κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsade de pointes) (δυνάμει θανατηφόρες) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5) | - | Μη γνωστές | - |
| **Αγγειακές διαταραχές**  | Έξαψη | - | - | Συχνές |
| Υπόταση (και ενέργειες που σχετίζονται με την υπόταση) (βλ. παράγραφο 4.4) | Συχνές | Πολύ σπάνιες | Όχι συχνές |
| Αγγειίτιδα | Όχι συχνές\* | - | Πολύ σπάνιες |
| Αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο πιθανώς δευτερογενές της υπερβολικής υπότασης, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4) | Πολύ σπάνιες | - | - |
| **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου** | Βήχας (βλ. παράγραφο 4.4) | Συχνές | - | Πολύ σπάνιες |
| Δύσπνοια | Συχνές | - | Όχι συχνές |
| Βρογχόσπασμος | Όχι συχνές | - | - |
| Ρινίτιδα  | Πολύ σπάνιες |  | Όχι συχνές |
| Ηωσινοφιλική πνευμονία  | Πολύ σπάνιες | - | - |
| **Διαταραχές του γαστρεντερικού** | Κοιλιακό άλγος | Συχνές | - | Συχνές |
| Δυσκοιλιότητα | Συχνές | Σπάνιες | Όχι συχνές |
| Διάρροια | Συχνές | - | Όχι συχνές |
|  |  | - | - |
| Δυσπεψία | Συχνές | - | Όχι συχνές |
| Ναυτία | Συχνές | Σπάνιες | Συχνές |
| Έμετος | Συχνές | Όχι συχνές | Όχι συχνές |
| Ξηροστομία  | Όχι συχνές | Σπάνιες | Όχι συχνές |
| Μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου | - | - | Όχι συχνές |
| Υπερπλασία των ούλων | - | - | Πολύ σπάνιες |
| Παγκρεατίτιδα | Πολύ σπάνιες | Πολύ σπάνιες | Πολύ σπάνιες |
| Γαστρίτιδα | - | - | Πολύ σπάνιες |
| **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων** | Ηπατίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4) | Πολύ σπάνιες | Μη γνωστές | Πολύ σπάνιες |
| Ίκτερος | - | - | Πολύ σπάνιες |
|  |  |  |  |
| Διαταραγμένη ηπατική λειτουργία | - | Πολύ σπάνιες | - |
| Πιθανότητα εκδήλωσης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας σε περίπτωση ηπατικής ανεπάρκειας (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4) | - | Μη γνωστές | - |
| Κνησμός | Συχνές | - | Όχι συχνές |
| Εξάνθημα | Συχνές | - | Όχι συχνές |
| Κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα |  | Συχνές- | - |
| Κνίδωση (βλ. παράγραφο 4.4) | Όχι συχνές | Πολύ σπάνιες | Πολύ σπάνιες |
| Αγγειοοίδημα (βλ. παράγραφο 4.4) | Όχι συχνές | Πολύ σπάνιες | Πολύ σπάνιες |
| Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, κυρίως δερματολογικές, σε άτομα με προδιάθεση σε αλλεργικές και ασθματικές αντιδράσεις  | - | Όχι συχνές | - |
| Αλωπεκία | - | - | Όχι συχνές |
| Πορφύρα | - | Όχι συχνές | Όχι συχνές |
| Δυσχρωματισμός δέρματος | - | - | Όχι συχνές |
| Αυξημένη εφίδρωση |  Όχι συχνές | - | Όχι συχνές |
| Εξάνθημα | - | - | Όχι συχνές |
| Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας | Όχι συχνές \* | Μη γνωστές (βλ. παράγραφο 4.4) | Πολύ σπάνιες |
| Πεμφιγοειδές | Όχι συχνές \* |  |  |
| Πολύμορφο ερύθημα | Πολύ σπάνιες | - | Πολύ σπάνιες |
| Σύνδρομο Stevens-Johnson  | - | Πολύ σπάνιες | Πολύ σπάνιες |
| Αποφολιδωτική δερματίτιδα | - | - | Πολύ σπάνιες |
| Τοξική επιδερμική νεκρόλυση | - | Πολύ σπάνιες | - |
| Οίδημα Quincke | - | - | Πολύ σπάνιες |
| Πιθανή επιδείνωση προϋπάρχοντος οξέως διάχυτου ερυθηματώδους λύκου  | - | Μη γνωστές | - |
| **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού**  | Μυϊκές κράμπες | Συχνές | - | Όχι συχνές |
| Οίδημα σφυρού | - | - | Συχνές |
| Αρθραλγία |  Όχι συχνές \* | - | Όχι συχνές |
| Μυαλγία |  Όχι συχνές \* | - | Όχι συχνές |
| Οσφυαλγία | - | - | Όχι συχνές |
| **Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών** |  |  | - | - |
| Διαταραχή της ούρησης, νυκτουρία, αυξημένη συχνότητα ούρησης | - | - | Όχι συχνές |
| Οξεία νεφρική ανεπάρκεια  | Πολύ σπάνιες | - | - |
| Νεφρική ανεπάρκεια | Όχι συχνές | Πολύ σπάνιες | - |
| **Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού** | Στυτική δυσλειτουργία | Όχι συχνές | - | Όχι συχνές |
| Γυναικομαστία | - | - | Όχι συχνές |
| **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης**  | Εξασθένιση | Συχνές | - | Όχι συχνές |
| Κόπωση | - | Σπάνιες | Συχνές |
| Οίδημα | - | - | Συχνές |
| Θωρακικό άλγος |  Όχι συχνές \* | - | Όχι συχνές |
| Πόνος | - | - | Όχι συχνές |
| Αίσθημα κακουχίας |  Όχι συχνές \* | - | Όχι συχνές |
| Περιφερικό οίδημα  |  Όχι συχνές \* | - | - |
| **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης** | Πυρεξία |  Όχι συχνές \* | - | - |
| **Παρακλινικές εξετάσεις** | Αύξηση βάρους σώματος, μείωση βάρους σώματος | - | - | Όχι συχνές |
| Αύξηση ουρίας του αίματος | Όχι συχνές\* | - | - |
| Αύξηση κρεατινίνης του αίματος | Όχι συχνές\* | - | - |
| Αύξηση χολερυθρίνης του αίματος | Σπάνιες | - | - |
| Αύξηση ηπατικών ενζύμων | Σπάνιες | Μη γνωστές | Πολύ σπάνιες |
| Παρατεταμένο διάστημα QT στο ΗΚΓ (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5) | - | Μη γνωστές | - |
| Αύξηση γλυκόζης του αίματος | - | Μη γνωστές | - |
| Αύξηση ουρικού οξέος του αίματος | - | Μη γνωστές | - |
| **Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών** | Πτώση  |  Όχι συχνές \* | - | - |

*\* Συχνότητα που υπολογίστηκε από κλινικές μελέτες για ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν μέσω αυτόματης αναφοράς*

Αναφορά ύποπτων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Η αναφορά ύποπτων ανεπιθύμητων αντιδράσεων μετά την έγκριση του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση του ισοζυγίου οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι επαγγελματίες της υγείας καλούνται να αναφέρουν οποιαδήποτε ύποπτη ανεπιθύμητη αντίδραση απευθείας στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων: Μεσογείων 284 GR-15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ: + 30 21 32040380/337 Φαξ: + 30 21 06549585 Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν πληροφορίες υπερδοσολογίας με το Triplixam στον άνθρωπο.

Για τον συνδυασμό περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης, η πιθανότερη ανεπιθύμητη αντίδραση σε περίπτωση υπερδοσολογίας είναι η υπόταση, που ορισμένες φορές συνοδεύεται από ναυτία, έμετο, κράμπες, ζάλη, υπνηλία, διανοητική σύγχυση, ολιγουρία που μπορεί να εξελιχθεί σε ανουρία (λόγω υπο-ογκαιμίας). Μπορεί να εκδηλωθούν διαταραχές άλατος και ύδατος (χαμηλά επίπεδα νατρίου, χαμηλά επίπεδα καλίου).

Τα πρώτα μέτρα που πρέπει να ληφθούν συνίστανται σε άμεση απομάκρυνση του(των) προϊόντος(ων) με πλύση στομάχου ή/και χορήγηση ενεργού άνθρακα και στη συνέχεια αποκατάσταση του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών σε εξειδικευμένο κέντρο, μέχρι την αποκατάσταση των φυσιολογικών τιμών.

Εάν εκδηλωθεί έντονη υπόταση, αυτή αντιμετωπίζεται τοποθετώντας τον ασθενή σε ύπτια θέση, με το κεφάλι πιο χαμηλά. Εάν κριθεί απαραίτητο, μπορεί να γίνει ενδοφλέβια χορήγηση ισοτονικού αλατούχου διαλύματος ή μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιαδήποτε άλλη μέθοδος αύξησης του όγκου αίματος.

Η περινδοπριλάτη, η δραστική μορφή της περινδοπρίλης, μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση (βλ. παράγραφο 5.2).

Για την αμλοδιπίνη, η εμπειρία με σκόπιμη υπερδοσολογία σε ανθρώπους είναι περιορισμένη.

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι μεγάλη υπερδοσολογία θα μπορούσε να προκαλέσει υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή και πιθανά αντανακλαστική ταχυκαρδία. Έχει αναφερθεί έντονη και πιθανά παρατεταμένη συστηματική υπόταση, έως και καταπληξία με θανατηφόρα έκβαση.

Η κλινικά σημαντική υπόταση που οφείλεται σε υπερδοσολογία αμλοδιπίνης απαιτεί δραστική καρδιαγγειακή υποστήριξη, που περιλαμβάνει συχνό έλεγχο της καρδιακής και αναπνευστικής λειτουργίας, ανύψωση των άκρων και προσοχή στον κυκλοφορούντα όγκο υγρών και στην ποσότητα ούρων.

Κάποιο αγγειοσυσπαστικό μπορεί να είναι χρήσιμο στην αποκατάσταση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης, με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει αντένδειξη για τη χρήση του. Το ενδοφλέβιο γλυκονικό ασβέστιο μπορεί να είναι ευεργετικό για την ανατροπή των επιδράσεων του αποκλεισμού του διαύλου ασβεστίου.

Η πλύση στομάχου μπορεί να είναι χρήσιμη σε κάποιες περιπτώσεις. Σε υγιείς εθελοντές, η χρήση άνθρακα έως και 2 ώρες μετά τη χορήγηση αμλοδιπίνης 10 mg αποδείχτηκε ότι μειώνει το ρυθμό απορρόφησης της αμλοδιπίνης.

Εφ’ όσον η αμλοδιπίνη έχει υψηλή σύνδεση με τις πρωτεΐνες, η αιμοκάθαρση δεν φαίνεται να ωφελεί.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: συνδυασμοί αναστολέων του ΜΕΑ. Αναστολείς του ΜΕΑ, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου και διουρητικά. Κωδικός ATC: C09BX01

Το Triplixam είναι συνδυασμός τριών αντιυπερτασικών παραγόντων, με συμπληρωματικούς μηχανισμούς, για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με υπέρταση. Το άλας περινδοπρίλης αργινίνης είναι αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, η ινδαπαμίδη είναι σουλφοναμιδικό διουρητικό και η αμλοδιπίνη, αναστολέας της εισροής ιόντων ασβεστίου, της ομάδας των διυδροπυριδινών.

Οι φαρμακολογικές ιδιότητες του Triplixam προέρχονται από τις ιδιότητες καθενός από τα συστατικά του όταν χορηγούνται χωριστά. Επιπλέον, ο συνδυασμός περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης προκαλεί αθροιστική συνέργεια των αντιυπερτασικών δράσεων των δύο συστατικών.

Μηχανισμός δράσης

*Περινδοπρίλη:*

Η περινδοπρίλη είναι αναστολέας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αναστολέας του ΜΕΑ) που μετατρέπει την αγγειοτασίνη Ι σε αγγειοτασίνη ΙΙ, μία αγγειοσυσπαστική ουσία. Επιπλέον, το ένζυμο διεγείρει την έκκριση αλδοστερόνης από τον φλοιό των επινεφριδίων και διεγείρει την αποικοδόμηση της βραδυκινίνης, αγγειοδιασταλτικής ουσίας, σε αδρανή επταπεπτίδια.

Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα εξής:

* μείωση της έκκρισης αλδοστερόνης,
* αύξηση της δραστηριότητας της ρενίνης στο πλάσμα, αφού η αλδοστερόνη δεν ασκεί πλέον αρνητική ανατροφοδότηση,
* μείωση της συνολικής περιφερικής αντίστασης, με δράση που εντοπίζεται στην αγγειακή κοίτη του μυός και του νεφρού, χωρίς να συνοδεύεται από κατακράτηση άλατος και ύδατος ή αντανακλαστική ταχυκαρδία, με τη χρόνια αγωγή.

Η αντιυπερτασική δράση της περινδοπρίλης εκδηλώνεται, επίσης, σε ασθενείς με χαμηλές ή φυσιολογικές συγκεντρώσεις ρενίνης.

Η περινδοπρίλη ενεργεί μέσω του δραστικού της μεταβολίτη, της περινδοπριλάτης. Οι υπόλοιποι μεταβολίτες είναι ανενεργοί.

Η περινδοπρίλη μειώνει το φορτίο της καρδιάς:

* μέσω αγγειοδιασταλτικής επίδρασης στις φλέβες, πιθανά λόγω μεταβολών στο μεταβολισμό των προσταγλανδινών: μείωση του προφορτίου,
* μέσω μείωσης της συνολικής περιφερικής αντίστασης: μείωση του μεταφορτίου.

Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν δείξει:

* μείωση των πιέσεων πλήρωσης της αριστερής και δεξιάς κοιλίας,
* μείωση της συνολικής περιφερικής αγγειακής αντίστασης,
* αύξηση της καρδιακής εξώθησης και βελτίωση του καρδιακού δείκτη,
* αύξηση της τοπικής αιματικής ροής στον μυ.

Τα αποτελέσματα των δοκιμασιών κόπωσης έδειξαν επίσης βελτίωση.

*Ινδαπαμίδη:*

Η ινδαπαμίδη είναι σουλφοναμιδικό παράγωγο με έναν ινδολικό δακτύλιο, που σχετίζεται από φαρμακολογικής άποψης με τα θειαζιδικά διουρητικά. Η ινδαπαμίδη αναστέλλει την επαναρρόφηση του νατρίου στο επίπεδο του φλοιώδους τμήματος αραίωσης. Αυξάνει την απέκκριση από τα ούρα του νατρίου και των χλωριούχων και, σε μικρότερο βαθμό, του καλίου και του μαγνησίου, αυξάνοντας, κατ’ αυτόν τον τρόπο, τη διούρηση και ασκώντας αντιυπερτασική δράση.

*Αμλοδιπίνη*

Η αμλοδιπίνη είναι αναστολέας της εισροής ιόντων ασβεστίου της ομάδας της διυδροπυριδίνης (βραδύς αποκλειστής διαύλου ή ανταγωνιστής ιόντων ασβεστίου) και αναστέλλει τη διαμεμβρανική είσοδο των ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και το αγγειακό λείο μυ).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

*Περινδοπρίλη/Ινδαπαμίδη:*

Σε υπερτασικούς ασθενείς, ανεξαρτήτως ηλικίας, ο συνδυασμός περινδοπρίλης/ινδαπαμιδης ασκεί δοσοεξαρτώμενη αντιυπερτασική δράση στη διαστολική και συστολική αρτηριακή πίεση, είτε σε ύπτια είτε σε όρθια θέση. Κατά τις κλινικές δοκιμές, η ταυτόχρονη χορήγηση περινδοπρίλης και ινδαπαμίδης προκάλεσε αντιυπερτασική δράση συνεργικής φύσης, συγκριτικά με τη χορήγηση καθενός προϊόντος χωριστά.

*Περινδοπρίλη:*

Η περινδοπρίλη είναι αποτελεσματική σε όλες τις διαβαθμίσεις της υπέρτασης: ήπια έως μέτρια ή σοβαρή. Μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης παρατηρείται σε ύπτια και όρθια θέση.

Η αντιυπερτασική δραστηριότητα είναι μέγιστη στο διάστημα μεταξύ 4 και 6 ωρών μετά από χορήγηση μίας μεμονωμένης δόσης και διατηρείται για 24 ώρες.

Παρατηρείται υψηλού βαθμού υπολειπόμενος αποκλεισμός του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης στις 24 ώρες, περίπου 80%.

Σε ασθενείς που ανταποκρίνονται, η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης επιτυγχάνεται μετά από έναν μήνα και διατηρείται χωρίς ταχυφυλαξία.

Η διακοπή της αγωγής δεν προκαλεί φαινόμενο υποτροπής (rebound) της υπέρτασης.

Η περινδοπρίλη διαθέτει αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες και αποκαθιστά την ελαστικότητα των κύριων αρτηριακών κλάδων, αποκαθιστά τις ιστομορφομετρικές μεταβολές των αρτηριών αντίστασης και προκαλεί μείωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας.

Εάν χρειάζεται, η προσθήκη θειαζιδικού διουρητικού οδηγεί σε αθροιστική συνέργεια.

Ο συνδυασμός αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης με θειαζιδικό διουρητικό μειώνει τον κίνδυνο υποκαλιαιμίας που συνδέεται με τη χορήγηση μόνο διουρητικού.

*Ινδαπαμίδη:*

Η αντιυπερτασική δράση της ινδαπαμίδης, σε μονοθεραπεία, διαρκεί 24 ώρες. Η δράση αυτή εκδηλώνεται σε δόσεις στις οποίες οι διουρητικές ιδιότητες είναι ελάχιστες.

Η αντιυπερτασική της δράση είναι ανάλογη προς τη βελτίωση της αρτηριακής ενδοτικότητας και τη μείωση της συνολικής και περιφερικής αγγειακής αντίστασης των αρτηριολίων.

Η ινδαπαμίδη μειώνει την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.

Υπάρχει ένα ανώτατο όριο αντιυπερτασικής δράσης των θειαζιδικών και παρόμοιας δράσης διουρητικών, όπου, πάνω από μία ορισμένη δόση, οι ανεπιθύμητες ενέργειες εξακολουθούν να αυξάνονται. Η δόση δεν θα πρέπει να αυξάνεται αν η θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική.

Έχει επιπλέον αποδειχθεί ότι, βραχυπρόθεσμα, μεσοπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα, σε υπερτασικούς ασθενείς, η ινδαπαμίδη:

* δεν επηρεάζει το μεταβολισμό των λιπιδίων: τριγλυκεριδίων, LDL χοληστερόλης και HDL χοληστερόλης,
* δεν επηρεάζει το μεταβολισμό των υδατανθράκων, ακόμα και σε διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς.

*Αμλοδιπίνη*

Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται σε άμεση δράση χάλασης των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης μέσω του οποίου η αμλοδιπίνη ανακουφίζει από τη στηθάγχη δεν έχει πλήρως καθοριστεί, αλλά η αμλοδιπίνη μειώνει το συνολικό ισχαιμικό φορτίο μέσω των δύο ακόλουθων δράσεων:

Η αμλοδιπίνη διαστέλλει τα περιφερικά αρτηριόλια κι έτσι μειώνει τη συνολική περιφερική αντίσταση (μεταφορτίο) κατά της οποίας λειτουργεί η καρδιά. Αφού η καρδιακή συχνότητα παραμένει σταθερή, αυτή η αποφόρτιση της καρδιάς μειώνει την κατανάλωση ενέργειας και τις απαιτήσεις σε οξυγόνο από το μυοκάρδιο.

Ο μηχανισμός δράσης της αμλοδιπίνης πιθανά να περιλαμβάνει, επίσης, διάταση των κύριων στεφανιαίων αρτηριών και των στεφανιαίων αρτηριολίων, τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε ισχαιμικές περιοχές. Αυτή η διάταση αυξάνει την παροχή οξυγόνου στο μυοκάρδιο, σε ασθενείς με σπασμό των στεφανιαίων αρτηριών (στηθάγχη τύπου Prinzmetal).

Σε ασθενείς με υπέρταση, η μία ημερήσια χορήγηση αμλοδιπίνης παρέχει κλινικά σημαντικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης, τόσο σε ύπτια όσο και σε όρθια θέση, καθ’ όλο το 24ωρο. Λόγω της βραδείας έναρξης δράσης, η οξεία υπόταση δεν είναι χαρακτηριστικό της χορήγησης αμλοδιπίνης.

Η αμλοδιπίνη δεν έχει συνδεθεί με ανεπιθύμητες μεταβολικές ενέργειες, ούτε μεταβολές στα λιπίδια του πλάσματος και είναι κατάλληλη για χορήγηση σε ασθενείς με άσθμα, διαβήτη και ουρική αρθρίτιδα.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Δεν υπάρχουν μελέτες νοσηρότητας και θνησιμότητας με Triplixam.

*Περινδοπρίλη/Ινδαπαμίδη:*

H PICXEL, μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή δραστική ελεγχόμενη μελέτη, αξιολόγησε ηχοκαρδιογραφικά την επίδραση του συνδυασμού περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης στην ΥΑΚ, έναντι της μονοθεραπείας με εναλαπρίλη.

Στην PICXEL, οι υπερτασικοί ασθενείς με ΥΑΚ (που ορίζεται με τιμή του δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας [ΔΜΑΚ] > 120 g/m2 στους άνδρες και > 100 g/m2 στις γυναίκες) τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε περινδοπρίλη tert-butylamine 2 mg (που ισοδυναμεί με 2,5 mg περινδοπρίλης αργινίνης)/ινδαπαμίδη 0,625 mg, είτε εναλαπρίλη 10 mg μία φορά την ημέρα για διάστημα ενός έτους. Η δόση προσαρμόστηκε ανάλογα με τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, έως 8 mg περινδοπρίλης tert-butylamine (που ισοδυναμεί με 10 mg περινδοπρίλης αργινίνης) και 2,5 mg ινδαπαμίδης ή 40 mg εναλαπρίλης μία φορά την ημέρα. Μόνο το 34% των ατόμων συνέχισε την αγωγή με περινδοπρίλη tert-butylamine 2 mg (που ισοδυναμεί με περινδοπρίλη αργινίνη 2,5 mg)/ινδαπαμίδη 0,625mg (έναντι 20% με εναλαπρίλη 10mg).

Στο τέλος της θεραπείας, ο ΔΜΑΚ είχε μειωθεί σημαντικά περισσότερο στην ομάδα της περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης (-10,1 g/m²) απ’ ό,τι στην ομάδα εναλαπρίλης (-1.1 g/m²), σε όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς. Η μεταξύ των ομάδων διαφορά ως προς τη μεταβολή του ΔΜΑΚ ήταν -8,3 (95% CI (-11,5,-5,0), p < 0,0001).

Καλύτερη επίδραση στον ΔΜΑΚ επιτεύχθηκε με υψηλότερες δόσεις περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης από ότι με τις εγκεκριμένες δόσεις περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης 2,5mg/0,625mg και περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης 5mg/1,25mg.

Αναφορικά με την αρτηριακή πίεση, οι υπολογιζόμενες μέσες διαφορές μεταξύ των ομάδων στον τυχαιοποιημένο πληθυσμό ήταν -5,8 mmHg (95% CI (-7,9, -3,7), p < 0,0001), για τη συστολική αρτηριακή πίεση και -2,3 mmHg (95% CI (-3,6,-0,9), p = 0,0004) για τη διαστολική αρτηριακή πίεση, αντίστοιχα, υπέρ της ομάδας περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης.

H μελέτη ADVANCE ήταν μία πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη, παραγοντική 2x2 μελέτη, που είχε σκοπό να προσδιορίσει τα οφέλη από τη μείωση της Αρτηριακής Πίεσης με τον σταθερό συνδυασμό περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης έναντι placebo, χορηγούμενων επιπροσθέτως στην τρέχουσα τυπική αγωγή (διπλά τυφλή σύγκριση) και της στρατηγικής για εντατική ρύθμιση της γλυκόζης με γλικλαζίδη MR (στόχος HbA1c < 6,5%) έναντι της τυπικής ρύθμισης της γλυκόζης (σχεδιασμός PROBE [Προοπτική Τυχαιοποιημένη Ανοιχτή Μελέτη με Τυφλή Αξιολόγηση]), στα μείζονα μακροαγγειακά και μικροαγγειακά επεισόδια, σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν σύνθετο μειζόνων μακροαγγειακών (καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο) και μικροαγγειακών (νέα ή επιδεινωθείσα νεφροπάθεια και οφθαλμική πάθηση) επεισοδίων.

Συνολικά, στη μελέτη συμμετείχαν 11.140 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (μέσες τιμές: ηλικία 66 ετών, ΔΜΣ

28 kg/m2, διάρκεια διαβήτη 8 έτη, HbA1c 7,5% και ΣΑΠ/ΔΑΠ 145/81 mmHg). Μεταξύ αυτών, το 83% ήταν υπερτασικοί, το 32% και 10% είχε ιστορικό μακρο- ή μικρο-αγγειακής νόσου, αντίστοιχα και το 27% είχε μικροαλβουμινουρία. Οι συγχορηγούμενες θεραπείες περιλάμβαναν παράγοντες μείωσης της ΑΠ (75%), υπολιπιδαιμικούς παράγοντες (35% κυρίως στατίνες 28%), ασπιρίνη ή άλλα αντιαιμοπεταλιακά (47%).

Μετά από διάστημα ένταξης 6 εβδομάδων ανοιχτής αγωγής με συνδυασμό περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης και τη συνήθη αντιδιαβητική αγωγή, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν placebo (n=5571) ή το συνδυασμό περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης (n=5569).

Μετά από μέση διάρκεια παρακολούθησης 4,3 ετών, η αγωγή με περινδοπρίλη/ινδαπαμίδη επέφερε σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 9% του πρωτεύοντος τελικού σημείου (95%CI [0,828, 0,996], p=0,041).

Το όφελος αυτό ήταν αποτέλεσμα σημαντικής μείωσης του σχετικού κινδύνου κατά 14% της συνολικής θνησιμότητας (95%CI [0,75, 0,98], p=0,025), κατά 18% των καρδιαγγειακών θανάτων (95%CI [0,68, 0,98], p=0,027) και κατά 21% των συνολικών νεφρικών επεισοδίων (95%CI [0,74, 0,86], p<0,001), στην ομάδα περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης, συγκριτικά με την ομάδα placebo.

Στην υπο-ομάδα ενδιαφέροντος των υπερτασικών ασθενών, παρατηρήθηκε μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 9% του συνδυασμένου τελικού σημείου μειζόνων μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επεισοδίων, στην ομάδα περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης, συγκριτικά με την ομάδα placebo (95%CI [0,82, 1,00], p=0,052).

Σημειώθηκε, επίσης, σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 16% της συνολικής θνησιμότητας (95%CI [0,73, 0,97], p=0,019), κατά 20 % των καρδιαγγειακών θανάτων (95%CI [0,66, 0,97], p=0,023) και κατά 20 % των συνολικών νεφρικών επεισοδίων (95%CI [0,73, 0,87], p<0,001), στην ομάδα περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης, συγκριτικά με την ομάδα placebo.

Τα οφέλη από την παρέμβαση για τη μείωση της ΑΠ ήταν ανεξάρτητα από εκείνα που παρατηρήθηκαν με την στρατηγική εντατικής ρύθμισης της γλυκόζης.

*Αμλοδιπίνη*

Πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή μελέτη νοσηρότητας-θνησιμότητας, η ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), για τη σύγκριση νεότερων φαρμακευτικών θεραπειών: αμλοδιπίνη 2,5-10 mg/ημέρα (αποκλειστής διαύλου ασβεστίου) ή λισινοπρίλη 10-40 mg/ημέρα (αναστολέας του ΜΕΑ), ως θεραπείες πρώτης επιλογής, έναντι του θειαζιδικού διουρητικού χλωροθαλιδόνη 12,5-25 mg/ημέρα, στην ήπια έως μέτρια υπέρταση.

Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 33.357 υπερτασικοί ασθενείς, ηλικίας 55 ετών και άνω και παρακολουθήθηκαν για 4,9 χρόνια κατά μέσο όρο. Οι ασθενείς είχαν έναν τουλάχιστον επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο, όπως: προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο (>6 μήνες πριν την ένταξη) ή τεκμηρίωση άλλης αθηρωματικής καρδιαγγειακής νόσου (συνολικά 51,5%), διαβήτη τύπου 2 (36,1%), HDL χοληστερόλη < 35 mg/dL (11,6%), υπερτροφία αριστερής κοιλίας διαγνωσμένη με ηλεκτροκαρδιογράφημα ή ηχοκαρδιογράφημα (20,9%), κάπνισμα (21,9%).

Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν σύνθετο θανατηφόρας στεφανιαίας νόσου ή μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά ως προς το πρωτεύον τελικό σημείο μεταξύ αγωγής με αμλοδιπίνης και αγωγής με χλωροθαλιδόνη: σχετικός κίνδυνος (RR) 0,98 (95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Μεταξύ των δευτερευόντων τελικών σημείων, η συχνότητα καρδιακής ανεπάρκειας (συστατικό ενός σύνθετου συνδυασμένου καρδιαγγειακού τελικού σημείου) ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα αμλοδιπίνης, συγκριτικά με την ομάδα χλωροθαλιδόνης (10,2% έναντι 7,7%, RR 1,38, (95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Ωστόσο, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά ως προς τη θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας μεταξύ της αγωγής με αμλοδιπίνη και της αγωγής με χλωροθαλιδόνη, RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

*Παιδιατρικός πληθυσμός:*

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα με το Triplixam σε παιδιά.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων μελετών με το Triplixam σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην υπέρταση (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

*Triplixam:*

Η συγχορήγηση περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης και αμλοδιπίνης δεν μεταβάλλει τις φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες συγκριτικά με τη χορήγησή τους ξεχωριστά.

*Περινδοπρίλη:*

Απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η περινδοπρίλη απορροφάται γρήγορα και η μέγιστη συγκέντρωση επιτυγχάνεται σε 1 ώρα (η περινδοπρίλη είναι προφάρμακο και η περινδοπριλάτη ο δραστικός μεταβολίτης). Η ημιπερίοδος ζωής της περινδοπρίλης στο πλάσμα ισούται με 1 ώρα. Δεδομένου ότι η πρόσληψη τροφής μειώνει τη μετατροπή σε περινδοπριλάτη, επομένως και τη βιοδιαθεσιμότητα, η περινδοπρίλη αργινίνη πρέπει να χορηγείται από το στόμα σε μία ημερήσια δόση το πρωί πριν το φαγητό.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 0,2 L/kg για την αδέσμευτη περινδοπριλάτη. Η σύνδεση της περινδοπριλάτης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 20% και αφορά κυρίως το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης, αλλά εξαρτάται από τη συγκέντρωση.

Βιομετατροπή

Η περινδοπρίλη είναι προφάρμακο. Το 27% της χορηγούμενης δόσης περινδοπρίλης φτάνει στην κυκλοφορία του αίματος ως περινδοπριλάτη, που είναι ο δραστικός μεταβολίτης. Εκτός από τη δραστική περινδοπριλάτη, η περινδοπρίλη έχει άλλους πέντε μεταβολίτες, που είναι όλοι ανενεργοί. Η μέγιστη συγκέντρωση της περινδοπριλάτης στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 3 έως 4 ώρες.

Απομάκρυνση

Η περινδοπριλάτη απεκκρίνεται από τα ούρα και η τελική ημιπερίοδος ζωής του αδέσμευτου κλάσματός της είναι περίπου 17 ώρες, με αποτέλεσμα σταθερά πλασματικά επίπεδα να επιτυγχάνονται μέσα σε 4 ημέρες.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Έχει αποδειχτεί ότι υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της δόσης της περινδοπρίλης και της έκθεσής της στο πλάσμα.

Ειδικοί πληθυσμοί

-  *Μεγαλύτερης ηλικίας άτομα:* Η αποβολή της περινδοπριλάτης είναι μειωμένη στους ηλικιωμένους, καθώς και σε ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια.

- *Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία*: Η προσαρμογή της δοσολογίας κατά τη νεφρική ανεπάρκεια είναι επιθυμητή, ανάλογα με το βαθμό της διαταραχής (κάθαρση της κρεατινίνης).

- *Σε περίπτωση αιμοκάθαρσης*: η νεφρική κάθαρση της περινδοπριλάτης είναι ίση με 70 mL/min.

- *Σε ασθενείς με κίρρωση*: Η φαρμακοκινητική της περινδοπρίλης μεταβάλλεται, η ηπατική κάθαρση του μητρικού μορίου υποδιπλασιάζεται. Ωστόσο, δεν μειώνεται η ποσότητα της περινδοπριλάτης που σχηματίζεται και άρα δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

*Ινδαπαμίδη:*

Απορρόφηση

Η ινδαπαμίδη απορροφάται γρήγορα και πλήρως από την πεπτική οδό.

Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται, στον άνθρωπο, περίπου μία ώρα μετά την από του στόματος χορήγηση του προϊόντος.

Κατανομή

Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 79 %.

Μεταβολισμός και Απομάκρυνση

Η ημιπερίοδος απομάκρυνσης είναι μεταξύ 14 και 24 ωρών (18 ώρες κατά μέσο όρο). Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση δεν προκαλεί συσσώρευση.

Η αποβολή γίνεται κυρίως μέσω των ούρων (70% της δόσης) και των κοπράνων (22%), με τη μορφή ανενεργών μεταβολιτών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι δεν μεταβάλλονται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.

*Αμλοδιπίνη*

Απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα

Μετά την από του στόματος χορήγηση θεραπευτικών δόσεων, η αμλοδιπίνη απορροφάται καλώς με τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα να επιτυγχάνονται 6-12 ώρες μετά τη δόση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα εκτιμάται μεταξύ 64 και 80%.

Η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 21 L/kg. Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι το 97,5% περίπου της κυκλοφορούσας αμλοδιπίνης συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Μεταβολισμός

Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται εκτεταμένα από το ήπαρ σε ανενεργούς μεταβολίτες, με το 10% της μητρικής ουσίας και το 60% των μεταβολιτών να απεκκρίνονται στα ούρα.

Απομάκρυνση

Η τελική ημιζωή για την απομάκρυνση από το πλάσμα είναι περίπου 35-50 ώρες συνάδοντας με τη χορήγηση άπαξ ημερησίως.

Ειδικοί πληθυσμοί

* Χορήγηση σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας: ο χρόνος έως την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα της αμλοδιπίνης είναι ίδιος σε ηλικιωμένους και σε νεότερα άτομα. Η κάθαρση της αμλοδιπίνης τείνει να μειώνεται με επακόλουθες αυξήσεις της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) και της ημιπεριόδου απομάκρυνσης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Οι αυξήσεις της AUC και η ημιπερίοδος απομάκρυνσης σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν οι αναμενόμενες για την ηλικιακή ομάδα ασθενών που μελετήθηκε.
* Χορήγηση σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία: Υπάρχουν πολύ περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα αναφορικά με τη χορήγηση αμλοδιπίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια έχουν μειωμένη κάθαρση της αμλοδιπίνης, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη ημιπερίοδο ζωής και αύξηση της AUC κατά περίπου 40-60%.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

*Περινδοπρίλη:*

Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας από του στόματος (αρουραίοι και πίθηκοι), το όργανο-στόχος είναι ο νεφρός, με αναστρέψιμη βλάβη.

Δεν έχει παρατηρηθεί μεταλλαξιογόνος δράση σε μελέτες in vitro ή in vivo.

Οι μελέτες αναπαραγωγικής τοξικολογίας (αρουραίοι, επίμυες, κόνικλοι και πίθηκοι) δεν έδειξαν σημεία εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης. Ωστόσο, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, ως κατηγορία, έχουν δείξει ότι προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες στην όψιμη ανάπτυξη του εμβρύου, οι οποίες οδηγούν σε εμβρυϊκό θάνατο και συγγενείς επιδράσεις στα τρωκτικά και τους κονίκλους: έχουν παρατηρηθεί νεφρικές βλάβες και αύξηση της περιγεννητικής και μεταγεννητικής θνησιμότητας. Η γονιμότητα δεν διαταράχτηκε, ούτε σε αρσενικούς, ούτε σε θηλυκούς αρουραίους.

Δεν έχει παρατηρηθεί καρκινογόνος δράση σε μακροχρόνιες μελέτες σε αρουραίους και ποντικούς.

Ινδαπαμίδη:

Οι υψηλότερες δόσεις που χορηγήθηκαν από το στόμα σε διάφορα είδη ζώων (40 έως 8000 φορές μεγαλύτερες της θεραπευτικής δόσης) επέδειξαν έξαρση των διουρητικών ιδιοτήτων της ινδαπαμίδης. Τα σοβαρότερα συμπτώματα δηλητηρίασης σε μελέτες οξείας τοξικότητας με ενδοφλέβια ή ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ινδαπαμίδης σχετίζονταν με τη φαρμακολογική δράση της ινδαπαμίδης, δηλ. βραδύπνοια και περιφερική αγγειοδιαστολή.

Η ινδαπαμίδη έχει δώσει αρνητικά αποτελέσματα σε ελέγχους μεταλλαξιογόνων και καρκινογόνων ιδιοτήτων.

Η γονιμότητα δεν διαταράχτηκε ούτε σε αρσενικούς ούτε σε θηλυκούς αρουραίους.

Περινδοπρίλη/Ινδαπαμίδη:

Ο συνδυασμός περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης αύξησε ελαφρά την τοξικότητα, συγκριτικά με το κάθε ένα από τα συστατικά. Νεφρικές εκδηλώσεις δεν φαίνεται να πυροδοτούνται στον αρουραίο. Ωστόσο, ο συνδυασμός προκαλεί γαστρεντερική τοξικότητα στον σκύλο και οι τοξικές επιδράσεις στη μητέρα φαίνεται να αυξάνονται στον αρουραίο (συγκριτικά με την περινδοπρίλη).

Παρ’ όλα αυτά, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες εκδηλώνονται σε επίπεδα δόσεων που αντιστοιχούν σε πολύ μεγάλο εύρος ασφάλειας, συγκριτικά με τις θεραπευτικές δόσεις που χρησιμοποιούνται.

Προκλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν χωριστά με περινδοπρίλη και ινδαπαμίδη δεν έδειξαν γενοτοξική, καρκινογόνο ή τερατογόνο δράση.

Αμλοδιπίνη

Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους και επίμυες έδειξαν καθυστέρηση της ημερομηνίας τοκετού, παρατεταμένη διάρκεια του τοκετού και μειωμένη επιβίωση του νεογνού, σε δόσεις περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο, υπολογιζόμενη σε mg/kg.

Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στη γονιμότητα των αρουραίων που έλαβαν αμλοδιπίνη (αρσενικοί για 64 ημέρες και θηλυκοί για 14 ημέρες πριν το ζευγάρωμα), σε δόσεις έως 10 mg/kg/ημέρα (8 φορές\* τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο που είναι 10 mg υπολογιζόμενη σε mg/m2). Σε άλλη μελέτη αρουραίων, όπου χορηγήθηκε σε αρσενικούς αρουραίους αμλοδιπίνη βεσιλική για 30 ημέρες, σε δόση συγκρίσιμη με αυτή που χορηγείται στον άνθρωπο, υπολογιζόμενη σε mg/kg, παρατηρήθηκε μείωση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης και της τεστοστερόνης στο πλάσμα, καθώς και μείωση της πυκνότητας σπέρματος και του αριθμού ώριμων σπερματιδίων και κυττάρων Sertoli.

Αρουραίοι και επίμυες στους οποίους χορηγήθηκε με τη διαιτά τους αμλοδιπίνη για δύο χρόνια, σε συγκεντρώσεις που υπολογισμένες να παρέχουν ημερήσιες δόσεις 0,5, 1,25 και 2,5 mg/kg/ημέρα δεν εμφάνισαν σημεία καρκινογένεσης. Η υψηλότερη δόση (για τους επίμυες όμοια και για τους αρουραίους διπλάσια\* της μέγιστης συνιστώμενης κλινικής δόσης των 10 mg υπολογιζόμενης σε mg/m2) ήταν κοντά στη μέγιστη ανεκτή δόση για τους επίμυες, αλλά όχι για τους αρουραίους.

Μελέτες μεταλλαξιογόνου δράσης δεν αποκάλυψαν φαρμακευτικές επιδράσεις ούτε σε επίπεδο γονιδίων, ούτε σε επίπεδο χρωμοσωμάτων.

\* Βάσει βάρους ασθενή 50 kg

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

*Πυρήνας:*

Ένωση αμυλούχου ανθρακικού ασβεστίου:Ανθρακικό ασβέστιο 90%, Προζελατινοποιημένο άμυλο αραβοσίτου 10%

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460),

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη (E468),

Στεατικό μαγνήσιο (E572),

Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο,

Προζελατινοποιημένο άμυλο

*Επικάλυψη με υμένιο:*

Γλυκερόλη (E422),

Υπρομελλόζη 6mPa.s (E464),

Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000,

Στεατικό μαγνήσιο (E572),

Διοξείδιο τιτανίου (E 171)

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

Για τους περιέκτες των 30 επικαλυμένων με υμένιο δισκίων, η περίοδος σταθερότητας για χρήση, είναι 30 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα.

Για τους περιέκτες των 100 επικαλυμένων με υμένιο δισκίων. Η περίοδος σταθερότητας για χρήση, είναι 100 ημέρες μετά το πρώτο άνοιγμα.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη.

* 1. **Φύση και συστατικά του περιέκτη**

30 επικαλυμμένα με υμένιο δισκία σε περιέκτη από πολυπροπυλένιο, που διαθέτει επιβραδυντή ροής από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας και πώμα εισχώρησης από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας, που περιέχει ξηραντική γέλη.

100 επικαλυμμένα με υμένιο δισκία σε περιέκτη από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας, που διαθέτει πώμα εισχώρησης από πολυπροπυλένιο, το οποίο περιέχει ξηραντική γέλη.

Κουτί των 30, 60 (2 περιέκτες δισκίων των 30), 90 (3 περιέκτες δισκίων των 30), 100, 500 δισκίων (5 περιέκτες δισκίων των 100).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης.**

Καμία ιδιαίτερη υποχρέωση

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Ε.Π.Ε.

Εθνικής Αντιστάσεως 72 & Αγαμέμνονος

152 31 Χαλάνδρι

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(-ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: {ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

{ΜΜ/ΕΕΕΕ}

{ΗΗ/MM/ΕΕΕΕ}

{ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ}