

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування лікарського засобу

**ТРИПЛІКСАМ® 2,5 мг/0,625 мг/5 мг (TRIPLIXAM® 2,5 mg/0,625 mg/5 mg)**  
**ТРИПЛІКСАМ® 5 мг/1,25 мг/5 мг (TRIPLIXAM® 5 mg/1,25 mg/5 mg)**  
**ТРИПЛІКСАМ® 5 мг/1,25 мг/10 мг (TRIPLIXAM® 5 mg/1,25 mg/10 mg)**  
**ТРИПЛІКСАМ® 10 мг/2,5 мг/5 мг (TRIPLIXAM® 10 mg/2,5 mg/5 mg)**  
**ТРИПЛІКСАМ® 10 мг/2,5 мг/10 мг (TRIPLIXAM® 10 mg/2,5 mg/10 mg)**

### **Склад:**

**ТРИПЛІКСАМ® 2,5 мг/0,625 мг/5 мг**

*діючі речовини:* 1 таблетка містить периндоприлу аргініну 2,5мг (що відповідає 1,6975мг периндоприлу), індапаміду 0,625мг та амлодипіну бесилату 6,935 мг (що відповідає 5 мг амлодипіну);

**ТРИПЛІКСАМ® 5 мг/1,25 мг/5 мг**

*діючі речовини:* 1 таблетка містить периндоприлу аргініну 5мг (що відповідає 3,395мг периндоприлу), індапаміду 1,25мг та амлодипіну бесилату 6,935 мг (що відповідає 5 мг амлодипіну);

**ТРИПЛІКСАМ® 5 мг/1,25 мг/10 мг**

*діючі речовини:* 1 таблетка містить периндоприлу аргініну 5мг (що відповідає 3,395мг периндоприлу), індапаміду 1,25мг та амлодипіну бесилату 13,870 мг (що відповідає 10 мг амлодипіну);

**ТРИПЛІКСАМ® 10 мг/2,5 мг/5 мг**

*діючі речовини:* 1 таблетка містить периндоприлу аргініну 10мг (що відповідає 6,790мг периндоприлу), індапаміду 2,5мг та амлодипіну бесилату 6,935 мг (що відповідає 5 мг амлодипіну);

**ТРИПЛІКСАМ® 10 мг/2,5 мг/10 мг**

*діючі речовини:* 1 таблетка містить периндоприлу аргініну 10мг (що відповідає 6,790мг периндоприлу), індапаміду 2,5мг та амлодипіну бесилату 13,870 мг (що відповідає 10 мг амлодипіну);

*допоміжні речовини:* таблетка: суміш кальцію карбонату та крохмалюцелюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, крохмаль прежелатинізований;

плівкова оболонка: гліцерин, гіпромелоза, макрогол 6000, магнію стеарат, титану діоксид (Е 171).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Інгібітори АПФ, інші комбінації. Периндоприл, амлодипін та індапамід.  
Код АТХ С09ВХ01.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Трипліксам® показаний для лікування артеріальної гіпертензії пацієнтам, яким необхідно лікування периндоприлом, індапамідом та амлодипіном у дозах, наявних у фіксованій комбінації.

#### **Противопоказання.**

- Застосування пацієнтам, які знаходяться на гемодіалізі;
- застосування пацієнтам з нелікованою декомпенсованою серцевою недостатністю;
- ниркова недостатність тяжкого ступеня (кліренс креатиніну нижче 30мл/хв);
- ниркова недостатність помірного ступеня (кліренс креатиніну нижче 60мл/хв) при прийомі препарату Трипліксам®, що містить комбінацію діючих речовин у дозах 10мг/2,5 мг/5 мг або 10 мг/2,5 мг/10 мг;
- підвищена чутливість до діючих речовин, інших сульфонамідних препаратів, похідних дигідропіридину, будь-якого іншого інгібітору АПФ або до будь-яких допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад»;
- вагітні або жінки, які планують завагітніти (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- період годування груддю (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- ангіоневротичний набряк (набряк Квінке) в анамнезі, пов'язаний із попереднім лікуванням інгібіторами АПФ;

- уроджений або ідіопатичний ангіоневротичний набряк;
- печінкова енцефалопатія;
- тяжке порушення функції печінки;
- гіпокаліємія;
- тяжка артеріальна гіпотензія;
- шок, включаючи кардіогенний шок;
- обструкція виходу з лівого шлуночка (наприклад стеноз аорти тяжкого ступеня);
- серцева недостатність з нестабільною гемодинамікою після гострого інфаркту міокарда;
- одночасне застосування з препаратами, що містять діючу речовину аліскірен, пацієнтам з цукровим діабетом або нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації  $60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ ) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

### **Спосіб застосування та дози.**

Для перорального застосування.

1 таблетка препарату Трипліксам® на добу одноразово, бажано вранці перед їжею.

Застосування фіксованої комбінації не передбачене для початкової терапії.

За необхідності, дозу фіксованої комбінації Трипліксам® можна змінити або може бути рекомендований індивідуальний підбір доз окремо за кожним компонентом.

### **Особливі групи пацієнтів**

*Пацієнти з порушенням функції нирок (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).*

При нирковій недостатності тяжкого ступеня (кліренс креатиніну нижче  $30 \text{ мл/хв}$ ) лікування препаратом протипоказане. Пацієнтам з нирковою недостатністю помірного ступеня (кліренс креатиніну –  $30\text{--}60 \text{ мл/хв}$ ) призначення препарату Трипліксам® у дозах  $10 \text{ мг}/2,5 \text{ мг}/5 \text{ мг}$  та  $10 \text{ мг}/2,5 \text{ мг}/10 \text{ мг}$  протипоказане.

Звичайне медичне спостереження має включати частий контроль рівня креатиніну та калію крові.

*Пацієнти літнього віку (див. розділ «Особливості застосування»).* Слід враховувати, що виведення периндоприлату у пацієнтів літнього віку знижується (див. розділ «Фармакокінетика»). Призначення препарату Трипліксам® пацієнтам літнього віку можливе з урахуванням функції нирок (див. розділ «Протипоказання»).

*Пацієнти з порушенням функції печінки (див. розділи «Протипоказання», «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).* Пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки лікування препаратом Трипліксам® протипоказане. Трипліксам® слід призначати з обережністю пацієнтам з легким та помірним порушенням функції печінки у зв'язку з відсутністю рекомендацій щодо дозування амлодипіну.

### **Побічні реакції.**

Найбільш частими побічними реакціями, які спостерігалися під час застосування периндоприлу, індапаміду та амлодипіну окремо, є: запаморочення, головний біль, парестезії, вертиго, сонливість, порушення зору, дзвін у вухах, пальпітація, приливи, артеріальна гіпотензія (та пов'язані з нею симптоми), кашель, задишка, розлади з боку шлунково-кишкового тракту (біль у животі, запор, діарея, зіпсуття смаку (дисгевзія), диспепсія, нудота, блювання), свербіж, шкірні висипання, макулопапульозні висипання, спазми м'язів, астенія, набряк щиколоток, набряк та втома.

Під час лікування периндоприлом, індапамідом або амлодипіном спостерігалися нижчезазначені побічні реакції, які за частотою розподілені таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000, < 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); частота невідома (не може бути визначена за наявною інформацією).

*Інфекції та інвазії.* Риніт: периндоприл – дуже рідко, амлодипін – нечасто.

*З боку кровоносної та лімфатичної систем.* Агранулоцитоз: периндоприл та індапамід – дуже рідко; апластична анемія: індапамід – дуже рідко; панцитопенія: периндоприл – дуже рідко; лейкопенія: периндоприл, індапамід, амлодипін – дуже рідко; нейтропенія: периндоприл – дуже рідко; гемолітична анемія: периндоприл, індапамід – дуже рідко; тромбоцитопенія: периндоприл, індапамід, амлодипін – дуже рідко; еозинфілія: периндоприл – нечасто\*.

*З боку імунної системи.* Реакції гіперчутливості: амлодипін – дуже рідко, індапамід – нечасто.

З боку метаболізму та обміну речовин. Гіперкаліємія, яка зникає після відміни препарату *периндоприл* – нечасто\*; гіперглікемія *амлодипін* – дуже рідко; гіперкальціємія *індапамід* – дуже рідко; гіпоглікемія: *периндоприл* – нечасто\*; зниження рівня калію з гіпокаліємією, зокрема серйозною у пацієнтів високого ризику: *індапамід* – частота невідома; гіпонатріємія *периндоприл* – нечасто\*, *індапамід* – частота невідома.

З боку психіки. Сплутаність свідомості *периндоприл* – дуже рідко, *амлодипін* – рідко; безсоння: *амлодипін* – нечасто; зміни настрою (включаючи тривогу): *амлодипін* – нечасто, *периндоприл* – нечасто; депресія: *амлодипін* – нечасто; порушення сну: *периндоприл* – нечасто.

З боку нервової системи. Запаморочення: *периндоприл та амлодипін* – часто; головний біль: *периндоприл та амлодипін* – часто, *індапамід* – рідко; парестезія *периндоприл* – часто, *індапамід* – рідко, *амлодипін* – нечасто; вертиго: *периндоприл* – часто, *індапамід* – рідко; сплутаність свідомості *периндоприл* – дуже рідко; гіпертонія: *амлодипін* – дуже рідко; периферична нейропатія *амлодипін* – дуже рідко; гіпестезія *амлодипін* – нечасто; зіпсуття смаку (дисгевзія) *периндоприл* – часто, *амлодипін* – нечасто; тремор: *амлодипін* – нечасто; непритомність: *периндоприл* – нечасто\*, *індапамід* – частота невідома, *амлодипін* – нечасто; сонливість: *периндоприл* – нечасто\*, *амлодипін* – часто, екстрапірамідні розлади (екстрапірамідний синдром): *амлодипін* – частота невідома; інсульт, можливо внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів високого ризику: *периндоприл* – дуже рідко.

З боку органів зору. Порушення зору: *периндоприл* – часто, *індапамід* – частота невідома, *амлодипін* – нечасто; двоїння: *амлодипін* – нечасто; міопія: *індапамід* – частота невідома; розмитий зір: *індапамід* – частота невідома.

З боку органів слуху та лабіринту вуха. Дзвін у вухах: *периндоприл* – часто, *амлодипін* – нечасто.

З боку серця. Стенокардія: *периндоприл* – дуже рідко; аритмія (в тому числі брадикардія, шлуночкова тахікардія та фібриляція передсердь) *периндоприл, індапамід, амлодипін* – дуже рідко; інфаркт міокарда може виникати внаслідок надмірного зниження артеріального тиску у пацієнтів високого ризику *периндоприл та амлодипін* – дуже рідко; пальпітація *периндоприл* – нечасто\*, *амлодипін* – часто; пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует» (*torsade de pointes*), яка може бути летальною: *індапамід* – частота невідома; тахікардія *периндоприл* – нечасто\*.

З боку судинної системи. Приливи: *амлодипін* – часто; гіпотензія (та пов'язані з нею симптоми): *периндоприл* – часто, *індапамід* – дуже рідко, *амлодипін* – нечасто; васкуліт: *периндоприл* – нечасто\*, *амлодипін* – дуже рідко.

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння. Кашель: *периндоприл* – часто, *амлодипін* – дуже рідко; задишка *периндоприл* – часто, *амлодипін* – нечасто; бронхоспазм: *периндоприл* – нечасто; еозинофільна пневмонія: *периндоприл* – дуже рідко.

З боку травної системи. Біль у абдомінальній ділянці живота *периндоприл та амлодипін* – часто; запор: *периндоприл* – часто, *індапамід* – рідко, *амлодипін* – нечасто; діарея: *периндоприл* – часто, *амлодипін* – нечасто; диспепсія: *периндоприл* – часто, *амлодипін* – нечасто; нудота: *периндоприл та амлодипін* – часто, *індапамід* – рідко; блювання: *периндоприл* – часто, *індапамід та амлодипін* – нечасто; сухість у роті: *периндоприл та амлодипін* – нечасто, *індапамід* – рідко; зміна ритму дефекації *амлодипін* – нечасто; гіперплазія ясен: *амлодипін* – дуже рідко; панкреатит: *периндоприл, індапамід та амлодипін* – дуже рідко; гастрит: *амлодипін* – дуже рідко.

З боку гепатобілярної системи. Гепатит: *периндоприл та амлодипін* – дуже рідко, *індапамід* – частота невідома; жовтяниця: *амлодипін* – дуже рідко; порушення функції печінки *індапамід* – дуже рідко; за наявності печінкової недостатності можливе виникнення печінкової енцефалопатії *індапамід* – частота невідома.

З боку шкіри та підшкірної тканини. Набряк Квінке *амлодипін* – дуже рідко; свербіж *периндоприл* – часто, *амлодипін* – нечасто; висип: *периндоприл* – часто, *амлодипін* – нечасто; макулопапульозні висипання: *індапамід* – часто; кропив'янка: *периндоприл* – нечасто, *індапамід та амлодипін* – дуже рідко; ангіоневротичний набряк: *периндоприл* – нечасто, *індапамід та амлодипін* – дуже рідко; алопеція: *амлодипін* – нечасто; пурпура: *індапамід та амлодипін* – нечасто; знебарвлення шкіри: *амлодипін* – нечасто; гіпергідроз: *периндоприл та амлодипін* – нечасто; екзантема: *амлодипін* – нечасто; мультиформна еритема: *периндоприл та амлодипін* – дуже рідко; андром Стівенса – Джонсона: *індапамід та амлодипін* – дуже рідко; ексфоліативний дерматит: *амлодипін* – дуже рідко; токсичний епідермальний некроліз: *індапамід* – дуже рідко; реакція фотосенсибілізації *периндоприл* – нечасто\*, *індапамід* – частота невідома, *амлодипін* – дуже рідко; можливе посилення прояву наявного системного червоного вовчака: *індапамід* – частота

невідомо; пемфігоїдпериндоприл – нечасто\*.

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини. Спазми у м'язах:периндоприл – часто, амлодипін – нечасто; набряк щиколоток:амлодипін – часто; артралгія:периндоприл – нечасто\*, амлодипін – нечасто; міалгія:периндоприл – нечасто\*, амлодипін – нечасто; біль у спині:амлодипін – нечасто.

З боку нирок та системи сечовиділення. Порушення сечовипускання, ніктурія, часте сечовипускання: амлодипін – нечасто; гостра ниркова недостатність:периндоприл – дуже рідко; ниркова недостатність: периндоприл – нечасто, індапамід – дуже рідко.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз. Еректильна дисфункціяпериндоприл та амлодипін – нечасто; гінекомастія:амлодипін – нечасто.

Загальні розлади. Астенія:периндоприл – часто, амлодипін – нечасто; підвищена втомлюваність:індапамід – рідко, амлодипін – часто; набряки: амлодипін – часто; біль у грудній клітціпериндоприл – нечасто\*, амлодипін – нечасто; біль:амлодипін – нечасто; нездужання:периндоприл – нечасто\*, амлодипін – нечасто; периферичні набряки:периндоприл – нечасто\*; гіпертермія:периндоприл – нечасто\*.

Дослідження. Збільшення/зменшення маси тілаамлодипін – нечасто; підвищення рівня білірубіну у крові: периндоприл – рідко; підвищення рівня печінкових ферментівпериндоприл – рідко, індапамід – частота невідома, амлодипін – дуже рідко; підвищення рівня креатиніну в кровіпериндоприл – нечасто\*; підвищення рівня сечовини в крові:периндоприл – нечасто\*; зниження рівня гемоглобіну та гематокриту: периндоприл – дуже рідко; подовження інтервалуQT на електрокардіограмііндапамід – частота невідома; підвищення рівня глюкози кровііндапамід – частота невідома; підвищення рівня сечової кислоти в крові: індапамід – частота невідома.

Ушкодження, отруєння та ускладнення прийому. Падіння: периндоприл – нечасто\*.\_

\*Частоту було розраховано за даними клінічних досліджень для побічних реакцій, які було виявлено на основі спонтанних повідомлень.

Повідомлення про підозрювані побічні реакціїПовідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу важливо.Це дозволить продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик.

Медичним працівникам було надано прохання про повідомлення підозрюваних побічних реакцій через національну систему повідомлень

### **Передозування.**

Дані щодо передозування препарату Трипліксам® відсутні.

Для комбінації периндоприл/індапамід найчастішою небажаною реакцією у разі передозування є артеріальна гіпотензія, яка іноді може супроводжуватися нудотою, блюванням, судомами, запамороченням, сонливістю, сплутаністю свідомості, олігурією, яка може прогресувати до анурії (внаслідок гіповолемії). Можуть виникати порушення водно-електролітного балансу (зниження рівня калію та натрію у плазмі крові).

Заходи першої допомоги включають швидке виведення препарату з організму: промивання шлунка та/або призначення активованого вугілля, а потім відновлення водно-електролітного балансу в умовах стаціонару, доки ці показники не повернуться у межі норми.

У разі виникнення значної гіпотензії пацієнту слід надати горизонтального положення з низьким узголів'ям. За необхідності вводять ізотонічний розчин внутрішньовенно або використовують будь-який інший спосіб відновлення об'єму крові.

Периндоприлат, активна форма периндоприлу, може бути видалений з організму за допомогою гемодіалізу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Дані щодо свідомого передозування амлодипіну є обмеженими.

Згідно з наявними даними можна припустити, що прийом дуже великих доз призведе до надмірної периферичної вазодилатації та рефлекторної тахікардіїПовідомлялося про виражену, імовірно, тривалу системну гіпотензію та шок з летальним наслідком.

Клінічно виражена гіпотензія, викликана передозуванням амлодипіну, потребує активної кардіоваскулярної допомоги, зокрема частого контролю функції серця та респіраторної функції, підняттяінцівок, а також моніторингу об'єму циркулюючої крові та сечовиділення.

Призначення вазоконстриктора може бути корисним для відновлення тону судин та артеріального тиску, якщо відсутні протипоказання. Внутрішньовенне введення кальцію глюконату може допомогти усуненню наслідків блокади кальцієвих каналів.

У деяких випадках промивання шлунка є доцільним. Дослідження за участю здорових волонтерів продемонструвало, що внаслідок застосування активованого вугілля через 2 години після прийому 10 мг амлодипіну знижується швидкість абсорбції амлодипіну в організмі. Оскільки амлодипін має високий рівень зв'язування з білками крові, гемодіаліз визнаний неефективним.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

**Вагітність** Трипліksam® протипоказаний під час вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

***Периндоприл.*** Застосування інгібіторів АПФ протипоказане під час вагітності. Епідеміологічні дані щодо ризику виникнення тератогенного ефекту внаслідок прийому інгібіторів АПФ під час I триместру вагітності неостаточні, тому незначного підвищення ризику не можна виключати. Лікарський засіб не повинен застосовуватися вагітними або жінками, які планують завагітніти. Якщо під час лікування цим лікарським засобом підтверджується вагітність, його застосування необхідно негайно припинити і замінити іншим лікарським засобом, дозволеним до застосування у вагітних.

Відомо, що прийом інгібіторів АПФ під час II та III триместрів вагітності призводить до фетотоксичності та неонатальної токсичності.

Якщо жінка приймала інгібітори АПФ з II триместру вагітності, дитині рекомендовано провести ультразвукове дослідження функції нирок та кісток черепа.

Діти, матері яких під час вагітності приймали інгібітори АПФ, мають бути ретельно обстежені на наявність гіпотензії (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

***Індапамід.*** Дані щодо застосування індапаміду під час вагітності обмежені (менше 300 випадків). При тривалому застосуванні тiazидного діуретика під час III триместру вагітності ймовірно зниження об'єму циркулюючої крові та маточно-плацентарного кровонаповнення, що може спричинити фетоплацентарну ішемію і затримку розвитку плода. Крім того, зрідка у новонароджених спостерігалися гіпоглікемія та тромбоцитопенія. Дослідження на тваринах не виявили прямого або непрямого токсичного впливу на репродуктивність.

***Амлодипін.*** Безпеку застосування амлодипіну для вагітних жінок не встановлено.

У дослідженнях на тваринах токсичний вплив на репродуктивність виявлений під час введення високих доз.

**Годування груддю.** Трипліksam® протипоказаний під час годування груддю.

***Периндоприл.*** Застосування периндоприлу у період годування груддю не рекомендоване у зв'язку з відсутністю даних. Зокрема, у період годування груддю новонародженого або недоношеного немовляти слід призначити лікування з підтвердженим профілем безпеки.

***Індапамід.*** Наявної інформації щодо проникнення індапаміду/метаболітів у грудне молоко недостатньо. Ризик для новонароджених/немовлят не може бути виключеним.

Індапамід належить до тiazидоподібних діуретиків, застосування яких під час годування груддю асоціювалося зі зменшенням та пригніченням лактації. Також можуть розвинутися гіперчутливість до похідних сульфонамідів, гіпокаліємія.

***Амлодипін.*** Даних стосовно того, чи проникає амлодипін у грудне молоко, немає.

**Фертильність.** ***Периндоприл та індапамід.*** Дослідження з репродуктивної токсичності не виявили впливу на фертильність тварин жіночої та чоловічої статі. Впливу на фертильність людини не очікується.

***Амлодипін.*** Повідомлялося про оборотні біохімічні зміни у головці сперматозоїда у деяких пацієнтів, які лікувалися блокаторами кальцієвих каналів. Клінічних даних щодо потенційного впливу амлодипіну на фертильність недостатньо. Відомо, що при проведенні дослідження на тваринах було виявлено побічну дію препарату на фертильність самців.

### ***Діти.***

Дані щодо безпеки та ефективності призначення препарату Трипліksam® дітям відсутні, тому його не застосовують у цій віковій групі.

### ***Особливості застосування.***

Усі вказані нижче застереження, для кожного компонента препарату, стосуються також фіксованої комбінації Трипліksam®.

Літій. Одночасне застосування літію та комбінації периндоприлу/індапаміду зазвичай не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Подвійна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Існують дані, що одночасний прийом інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену підвищує ризик виникнення гіпотензії, гіперкаліємії та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність). Тому подвійна блокада РААС шляхом одночасного прийому інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену не рекомендована (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо лікування з одночасним застосуванням двох блокаторів РААС вважається абсолютно необхідним, воно може відбуватися тільки під наглядом спеціаліста та за умови частого ретельного моніторингу функції нирок, рівня електролітів та артеріального тиску. Інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину II не повинні застосовуватися одночасно у пацієнтів з діабетичною нефропатією.

Калійзберігаючі препарати, харчові добавки, що містять калій, або замінники солі з калієм.

Одночасне застосування периндоприлу з калійзберігаючими препаратами або харчовими добавками, що містять калій, не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Нейтропенія/агранулоцитоз/тромбоцитопенія/анемія. Серед пацієнтів, які приймали інгібітори АПФ, було зареєстровано випадки нейтропенії/агранулоцитозу, тромбоцитопенії та анемії. У пацієнтів з нормальною функцією нирок та за відсутності інших факторів ризику нейтропенія виникає рідко. Периндоприл слід призначати дуже обережно пацієнтам з колагенозами, під час терапії імуносупресорами, алопуринолом, прокаїнамідом або при поєднанні цих факторів, особливо якщо є порушення функції нирок. У деякого з таких пацієнтів відмічався розвиток серйозних інфекційних захворювань, в декількох випадках резистентних до інтенсивної антибіотикотерапії. У разі призначення периндоприлу таким пацієнтам рекомендується періодично контролювати кількість лейкоцитів у крові. Також вони мають сповіщати про будь-який прояв інфекційного захворювання (біль у горлі, лихоманка) (див. розділ «Побічні реакції»).

Гіперчутливість/ангіоневротичний набряк. Під час застосування інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу, повідомлялося про рідкісні випадки виникнення ангіоневротичного набряку обличчя, кінцівок, губ, язика, голосової щілини та/або гортані. Це може статися будь-коли під час лікування. У таких випадках необхідно терміново припинити прийом периндоприлу та встановити необхідний нагляд за станом пацієнта до повного зникнення симптомів. У разі розповсюдження набряку лише у зоні обличчя та губ стан пацієнта зазвичай покращується без терапії, а для послаблення симптомів може бути корисним призначення антигістамінних препаратів.

Ангіоневротичний набряк, що супроводжується набряком гортані, може призвести до летальних наслідків. У випадках, коли набряк розповсюджується на язик, голосову щілину або гортань з імовірністю виникнення обструкції дихальних шляхів, терміново необхідна невідкладна терапія, яка може включати підшкірне введення розчину епінефрину 1:1000 (0,3-0,5мл) та/або забезпечення прохідності дихальних шляхів.

Повідомлялося, що в осіб негроїдної раси інгібітори АПФ частіше спричиняють виникнення ангіоневротичного набряку порівняно з пацієнтами інших рас.

Пацієнти з ангіоневротичним набряком в анамнезі, який не був пов'язаний із застосуванням інгібіторів АПФ, мають підвищений ризик його виникнення під час прийому інгібіторів АПФ (див. розділ «Протипоказання»).

У пацієнтів під час лікування інгібіторами АПФ траплялися рідкісні випадки виникнення інтестинальної ангіоедеми. У таких пацієнтів з'являвся абдомінальний біль (з нудотою та блюванням або без них); у деяких випадках попереднього ангіоневротичного набряку обличчя не спостерігалось, а рівень С-1 естерази був у нормі. Діагноз інтестинальної ангіоедеми було встановлено під час комп'ютерної томографії, ультразвукового дослідження або хірургічного втручання. Після відміни інгібітору АПФ симптоми ангіоневротичного набряку зникали. При проведенні диференційної діагностики абдомінального болю, що виникає у пацієнтів на тлі прийому інгібіторів АПФ, необхідно враховувати ймовірність виникнення інтестинальної ангіоедеми.

Анафілактоїдні реакції під час десенсибілізувальної терапії Повідомлялося про поодинокі випадки виникнення тривалих анафілактоїдних реакцій, що загрожували життю, у пацієнтів під час прийому інгібіторів АПФ у ході десенсибілізувального лікування препаратами, які містять отруту бджіл, ос. Інгібітори АПФ слід застосовувати з обережністю пацієнтам з алергією після проведення десенсибілізації та уникати їх призначення в ході імунотерапії засобами, що містять отруйні речовини тваринного походження. Проте у пацієнтів, що потребують призначення як інгібіторів АПФ, так і десенсибілізувальної терапії, таких реакцій можна уникнути завдяки тимчасовому припиненню застосування інгібітору АПФ щонайменше за 24 години до проведення десенсибілізації.

Анафілактоїдні реакції під час плазмаферезу ліпопротеїдів низької щільності (ЛНЩ) Відбулася у пацієнтів, що приймали інгібітори АПФ під час проведення плазмаферезу ЛНЩ з використанням декстрансульфату, спостерігалось виникнення небезпечних для життя анафілактоїдних реакцій. Розвитку останніх можна уникнути, якщо перед проведенням кожного плазмаферезу тимчасово припинити лікування інгібітором АПФ.

Пацієнти, які знаходяться на гемодіалізі Повідомлялося про випадки виникнення анафілактоїдних реакцій у пацієнтів, що приймали інгібітори АПФ під час перебування на гемодіалізі з використанням високопроточних поліакрилових мембран (наприклад AN 69®). Таким пацієнтам слід застосовувати інший тип діалітичних мембран або призначати інший клас антигіпертензивних препаратів.

Печінкова енцефалопатія. У пацієнтів із порушенням функції печінки застосування тіазидних та тіазидоподібних діуретиків може спричинити виникнення печінкової енцефалопатії. У такому випадку застосування діуретиків слід негайно припинити.

Фотосенсибілізація. Повідомлялося про випадки реакцій фотосенсибілізації у пацієнтів, що приймали тіазидні та тіазидоподібні діуретики (див. розділ «Побічні реакції»). разі виникнення таких реакцій лікування діуретиками рекомендовано припинити. За необхідності відновлення прийому діуретиків слід захистити вразливі ділянки від сонця або джерел штучного ультрафіолету

Функція нирок. Пацієнтам з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну  $\leq 30$  мл/хв) лікування препаратом протипоказане. Пацієнтам з нирковою недостатністю помірного ступеня (кліренс креатиніну  $< 60$  мл/хв) протипоказана терапія препаратом Трипліксам®, що містить комбінацію периндоприлу/індапаміду в дозах 10 мг/2,5 мг (тобто Трипліксам® 10 мг/2,5 мг/5 мг та 10 мг/2,5 мг/10 мг). Якщо у хворого на артеріальну гіпертензію без наявних ознак порушення функції нирок виникли лабораторні ознаки ниркової недостатності, прийом препарату необхідно припинити; можливе відновлення лікування меншою дозою або однією зі складових препарату. Таким пацієнтам необхідно проводити частий контроль калію та креатиніну: через 2 тижні від початку лікування та згодом кожні два місяці у період терапевтичної стабілізації. Випадки виникнення ниркової недостатності спостерігалися переважно у пацієнтів з тяжкою серцевою недостатністю або порушенням функції нирок, включаючи стеноз ниркової артерії.

Цю комбінацію не рекомендується застосовувати пацієнтам із двобічним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної функціонуючої нирки.

Ризик артеріальної гіпотензії та/або ниркової недостатності (у випадках серцевої недостатності, дефіциту води та електролітів тощо): значна стимуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи спостерігалася під час чітко вираженого дефіциту води та електролітів (сувора безсольова дієта або тривале лікування діуретиками) у пацієнтів з низьким артеріальним тиском, у випадках стенозу ниркових артерій, застійної серцевої недостатності або у пацієнтів з цирозом печінки з набряками та асцитом.

Блокування цієї системи інгібітором АПФ, особливо під час першого прийому та протягом перших двох тижнів лікування, може спричинити різке зниження артеріального тиску та/або підвищення рівня креатиніну у плазмі крові, що підтверджує наявність функціональної ниркової недостатності. Іноді це може мати гострий початок та з'явитися будь-коли. У таких випадках лікування слід розпочинати з більш низької дози з поступовим її підвищенням. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця або цереброваскулярними захворюваннями значне зниження артеріального тиску може призвести до інфаркту міокарда або інсульту. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики демонструють найбільшу ефективність, якщо немає порушень функції нирок або порушення є незначними (рівень креатиніну приблизно нижче 25 мг/л, тобто 220  $\mu$ моль/л у дорослих).

У пацієнтів похилого віку рівень креатиніну плазми крові має відповідати віку, вазі та стації поволемія, спричинена втратою води та натрію внаслідок прийому діуретиків на початку лікування, призводить до зниження гломерулярної фільтрації. Внаслідок цього може спостерігатися підвищення рівня сечовини та креатиніну у крові. Така транзиторна функціональна ниркова недостатність не має наслідків у пацієнтів з нормальною функцією нирок, але може посилити наявну ниркову недостатність.

Пацієнтам із нирковою недостатністю можна застосовувати амлодипін у звичайних дозах. Коливання концентрації амлодипіну у плазмі крові не залежать від ступеня ниркової недостатності.

Дослідження застосування фіксованої комбінації Триплікса<sup>®</sup> пацієнтам з порушенням функції нирок не проводилися. Для пацієнтів з нирковою недостатністю дозування фіксованої комбінації Триплікса<sup>®</sup> має відповідати окремо підібраним дозам монокомпонентів.

Гіпотензія, дефіцит води та електролітів Існує ризик раптового зниження артеріального тиску у пацієнтів з дефіцитом натрію (зокрема у пацієнтів зі стенозом ниркових артерій). Тому необхідно систематично перевіряти наявність симптомів дефіциту води та електролітів, які можуть виникнути при блюванні або діарей. У таких пацієнтів необхідно регулярно контролювати рівень електролітів у плазмі крові.

При виникненні вираженої гіпотензії може потребуватися внутрішньовенне введення ізотонічного розчину хлориду натрію. Транзиторна гіпотензія не є протипоказанням для подальшого прийому препарату. Після відновлення об'єму циркулюючої крові (ОЦК) та нормалізації артеріального тиску лікування може бути розпочате з нижчої дози або одним із компонентів препарату.

Лікування будь-яким діуретиком може спричинити зниження рівня натрію плазми крові, що, ймовірно, призведе до серйозних наслідків. Спочатку зниження концентрації натрію може бути безсимптомним, тому слід регулярно проводити лабораторний моніторинг цього показника. Більш частий контроль необхідний для пацієнтів похилого віку та пацієнтів із цирозом печінки (див. розділи «Побічні реакції» та «Передозування»).

Рівень калію. Лікування комбінацією індапаміду з периндоприлом та амлодипіном не виключає ймовірності виникнення гіпокаліємії, зокрема у пацієнтів із цукровим діабетом або нирковою недостатністю. Як і при застосуванні будь-якого антигіпертензивного препарату разом із діуретиком, слід регулярно проводити моніторинг рівня калію плазми крові.

У деяких пацієнтів на тлі прийому інгібіторів АПФ, у тому числі периндоприлу, відзначалося підвищення концентрації калію у плазмі крові. До факторів ризику виникнення гіперкаліємії належать ниркова недостатність, погіршення функції нирок, вік понад 70 років, цукровий діабет, інтеркурентні стани, такі як дегідратація, гостра серцева декомпенсація, метаболічний ацидоз та одночасне застосування калійзберігаючих діуретиків (наприклад, спіронолактону, еплеренону, тріамтерену або амilorиду), харчових добавок, що містять калій, або замінників солі з калієм; прийома інших препаратів, які викликають підвищення концентрації калію у плазмі крові (наприклад гепарин). Застосування харчових добавок, що містять калій, калійзберігаючих діуретиків або замінників солі з калієм, особливо пацієнтам з порушенням функції нирок, також може призвести до значного підвищення рівня калію у плазмі. Гіперкаліємія може спричинити виникнення серйозних, іноді летальних, аритмій. Якщо одночасний прийом периндоприлу та будь-якої з вищезазначених речовин вважається доцільним, їх слід застосовувати з обережністю, часто контролюючи рівень калію у сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Зниження рівня калію плазми та гіпокаліємія є основним ризиком при застосуванні тіазидних та тіазидоподібних діуретиків. У пацієнтів з високим ризиком (пацієнти похилого віку та/або ті, що недостатньо харчуються, пацієнти, які приймають багато медикаментів, пацієнти з цирозом печінки, що супроводжується набряками та асцитом, пацієнти з ішемічною хворобою серця та пацієнти з серцевою недостатністю) необхідно запобігти виникненню гіпокаліємії ( $\leq 3,4$  ммоль/л). У разі виникнення гіпокаліємії підвищуються кардіотоксичність серцевих глікозидів та ризик виникнення порушень ритму. Пацієнти, які мають подовжений інтервал QT вродженого або ятрогенного генезу, також належать до групи ризику. Гіпокаліємія, як і брадикардія, можуть сприяти розвитку тяжких порушень серцевого ритму, в тому числі пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует», яка може бути летальною.

У всіх цих випадках необхідний більш частий контроль рівня калію у плазмі крові. Перше визначення цього показника слід зробити протягом першого тижня лікування.

У разі зниження рівня калію у сироватці крові необхідна його корекція.

Рівень кальцію. Тіазидні та тіазидоподібні діуретики можуть зменшувати екскрецію кальцію із сечею та призводити до незначного та тимчасового підвищення рівня кальцію у плазмі. Справжня гіперкальціємія може бути наслідком попередньо недиагностованого гіперпаратиреоїдизму. Лікування слід припинити до обстеження функції паратиреоїдних залоз (див. розділ «Побічні реакції»).

Реноваскулярна гіпертензія. Лікуванням реноваскулярної гіпертензії є реноваскуляризація. Однак для пацієнтів з реноваскулярною гіпертензією, які чекають на операцію, або якщо така операція неможлива, можуть бути корисними інгібітори АПФ.

Якщо Трипліксам® призначений пацієнтам з діагностованим стенозом ниркової артерії або підозрою на нього, терапію необхідно розпочинати в умовах стаціонару з низьких доз та контролюючи рівень калію. У деяких пацієнтів спостерігався розвиток функціональної ниркової недостатності, яка була оборотною після відміни лікування.

Кашель. Повідомлялося про виникнення сухого кашлю на тлі лікування інгібіторами АПФ. Цей кашель є тривалим і припиняється після відміни препарату. При виникненні цього симптому слід брати до уваги ятрогенну етіологію кашлю. Якщо терапія інгібітором АПФ є бажаною, може розглядатися питання щодо продовження терапії.

Атеросклероз. Ризик виникнення гіпотензії є у всіх пацієнтів, але з особливою обережністю слід призначати периндоприл пацієнтам з ішемічною хворобою серця або з недостатністю церебрального кровообігу. У таких випадках лікування слід починати з низької дози.

Гіпертонічний криз. Безпека та ефективність застосування амлодипіну пацієнтам у стані гіпертонічного кризу не вивчалися.

Серцева недостатність/ серцева недостатність тяжкого ступеня. Пацієнтам із серцевою недостатністю амлодипін слід призначати з обережністю. У довготривалому плацебо-контрольованому дослідженні за участю пацієнтів із серцевою недостатністю тяжкого ступеня (III/IV клас за функціональною класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів хронічної серцевої недостатності NYHA) частота випадків розвитку ангіоневротичного набряку легень при застосуванні амлодипіну була вищою порівняно із плацебо.

Антагоністи кальцію, включаючи амлодипін, необхідно призначати з обережністю пацієнтам із застійною серцевою недостатністю, тому що вони підвищують ризик виникнення кардіоваскулярних подій та летального наслідку.

У пацієнтів з серцевою недостатністю тяжкого ступеня (IV ступінь) лікування необхідно розпочинати під наглядом лікаря зі зниженої початкової дози. Лікування β-блокаторами у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та коронарною недостатністю не слід припиняти: інгібітор АПФ додають до β-блокатора.

Стеноз аортального або мітрального клапанів/ гіпертрофічна кардіоміопатія. Необхідно з обережністю призначати інгібітори АПФ пацієнтам з обструкцією виходу з лівого шлуночка.

Пацієнти з цукровим діабетом. У пацієнтів з інсулінозалежним цукровим діабетом (через тенденцію до спонтанного підвищення рівня калію) лікування слід розпочинати під медичним наглядом зі зниженої початкової дози.

У хворих на цукровий діабет, які приймають пероральні цукрознижувальні засоби або отримують інсулін, слід ретельно контролювати рівень глюкози у крові, особливо протягом першого місяця терапії інгібітором АПФ.

У хворих на цукровий діабет важливо контролювати рівень глюкози у крові, зокрема коли рівень калію знижений.

Расові особливості. Периндоприл, як і інші інгібітори АПФ, ймовірно, менш ефективно знижує артеріальний тиск у пацієнтів негроїдної раси з гіпертензією, ніж у пацієнтів інших рас, що, можливо, пояснюється низьким рівнем реніну у крові цих пацієнтів.

Хірургічне втручання/ анестезія. Інгібітори АПФ можуть викликати гіпотензію при проведенні анестезії, особливо під час застосування анестетика, який призводить до зниження артеріального тиску. Тому при лікуванні інгібіторами АПФ тривалої дії, такими як периндоприл, препарат рекомендовано по можливості відмінити за одну добу до хірургічного втручання.

Печінкова недостатність. Рідко прийом інгібіторів АПФ пов'язаний із синдромом, який розпочинається з холестатичної жовтяниці та розвивається у швидкоплинний некроз печінки, іноді з летальним наслідком. Механізм виникнення цього синдрому невідомий. Пацієнтам, у яких на тлі прийому інгібітору АПФ розвивається жовтяниця або відбувається значне підвищення рівня печінкових ензимів, слід припинити прийом інгібітору АПФ та провести відповідне медичне обстеження й лікування (див. розділ «Побічні

реакції»).

У пацієнтів із порушенням функції печінки спостерігаються подовжений період напіввиведення амлодипіну та високе значення AUC; рекомендацій щодо дозування немає. Лікування амлодипіном необхідно розпочинати з найнижчих доз, дотримуючись обережності на початку терапії та під час підвищення доз. Пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня можуть потребуватися поступовий підбір доз та ретельний моніторинг.

Дослідження застосування фіксованої комбінації Трипліксам<sup>®</sup> пацієнтам з порушенням функції печінки не проводилися. Оскільки відомо про ефект окремих компонентів фіксованої комбінації Трипліксам<sup>®</sup> препарат протипоказаний пацієнтам з порушенням функції печінки тяжкого ступеня та має застосовуватися з обережністю при легких та помірних порушеннях функції печінки.

Сечова кислота. У пацієнтів з підвищеним рівнем сечової кислоти може спостерігатися тенденція до збільшення кількості нападів подагри.

Пацієнти похилого віку. Перед початком лікування слід перевірити функцію нирок та рівень калію. Для зниження ризику виникнення раптової гіпотензії, особливо за наявності дефіциту води або електролітів, початкову дозу коригують залежно від відповіді артеріального тиску на лікування. Підвищувати дози пацієнтам похилого віку слід з обережністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Дослідження щодо впливу препарату Трипліксам<sup>®</sup> на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами не проводилися.

Периндоприл та індапамід не впливають на здатність керувати транспортними засобами або працювати з механізмами. Але у деяких пацієнтів можуть виникати індивідуальні реакції, пов'язані зі зниженням артеріального тиску.

Амлодипін може чинити незначний або помірний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Можливе порушення реакції у разі виникнення у пацієнта запаморочення, головного болю, слабкості, стомлюваності або нудоти. Внаслідок цього може погіршитися здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами.

Рекомендовано бути обережними.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Дані клінічних досліджень свідчать, що подвіна блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) шляхом одночасного прийому інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину II або аліскірену асоціюється з високою частотою побічних реакцій, таких як гіпотензія, гіперкаліємія та зниження функції нирок (включаючи гостру ниркову недостатність), у порівнянні із застосуванням одного препарату, що впливає на РААС (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Лікарські засоби що викликають гіперкаліємію. Деякі лікарські засоби або терапевтичні класи лікарських засобів можуть викликати виникнення гіперкаліємії, а саме: аліскірен, солі калію, калійзберігаючі діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), гепарини, імуносупресори, такі як циклоспорин або такролімус, триметоприм. Одночасний прийом вказаних лікарських засобів підвищує ризик виникнення гіперкаліємії.

Одночасне застосування протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Аліскірен: у пацієнтів, хворих на цукровий діабет, або пацієнтів з порушеною функцією нирок ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок та кардіоваскулярної захворюваності і смертності підвищується.

Одночасне застосування не рекомендоване.

Периндоприл/індапамід. Повідомлялося про оборотне збільшення концентрації літію у сироватці крові та зростання його токсичності при одночасному прийомі літію та інгібіторів АПФ. Одночасний прийом периндоприлу разом із індапамідом та препаратами літію не рекомендується. Однак, якщо доведено необхідність такої комбінації, слід ретельно контролювати рівень концентрації літію у сироватці крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Периндоприл. Аліскірену будь-яких інших пацієнтів, як і у хворих на цукровий діабет або пацієнтів з порушеною функцією нирок, ризик виникнення гіперкаліємії, погіршення функції нирок та кардіоваскулярної захворюваності і смертності підвищується (див. розділ «Особливості застосування»).

За даними літератури відомо, що у пацієнтів із встановленим атеросклерозом, серцевою недостатністю або з цукровим діабетом з ураженням органів-мішеней одночасне застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину супроводжувалося підвищенням частоти виникнення артеріальної гіпотензії, непритомності, гіперкаліємії та погіршенням функції нирок (в тому числі гострої ниркової недостатності) порівняно з монотерапією препаратами, що впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему. Подвійна блокада (тобто комбінація інгібітору АПФ з антагоністами рецепторів ангіотензину II) може бути застосована в індивідуальних випадках з ретельним контролем функції нирок, рівня калію та артеріального тиску (див. розділ «Особливості застосування»).

Естрамустин: підвищення ризику виникнення побічних реакцій, таких як ангіоневротичний набряк (ангіоедема).

Калійзберігаючі препарати (наприклад, тріамтерен, амilorид, та ін.), солі калію виникнення гіперкаліємії (можливо летальної) особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю (адитивний гіперкаліємічний ефект). Зазначені препарати не рекомендовані для одночасного застосування з периндоприлом (див. розділ «Особливості застосування»). Однак якщо одночасне призначення цих речовин є необхідним, їх слід застосовувати з обережністю та проводити частий контроль калію плазми крові. Щодо застосування спіронолактону при серцевій недостатності див. «Одночасне застосування, яке потребує особливої уваги».

Амлодипін. Дантролен (інфузія) в експериментальних дослідженнях спостерігалися фібриляція шлуночків серця з летальними наслідками та кардіоваскулярний колапс у поєднанні з гіперкаліємією після внутрішньовенного застосування верапамілу та дантролену. З огляду на можливість виникнення гіперкаліємії, рекомендовано уникати одночасного призначення антагоністів кальцію, таких як амлодипін, пацієнтам із встановленою або підозрюваною злоякісною гіпертермією

Грейпфрути або грейпфрутовий сік у деяких пацієнтів можливе підвищення біодоступності амлодипіну, внаслідок чого відбувається посилення гіпотензивного ефекту

*Одночасне застосування, що потребує особливої уваги.*

Периндоприл/індапамід/амлодипін. Баклофен посилює антигіпертензивний ефект. Необхідно контролювати артеріальний тиск та функцію нирок, за необхідності провести корекцію дози.

Периндоприл/індапамід. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), у тому числі великі дози саліцилатів. Коли інгібітори АПФ призначають одночасно з НПЗП, такими як ацетилсаліцилова кислота у протизапальних дозах, інгібітори циклооксигенази ЦОГ-2 та неселективні НПЗП, може виникати послаблення анти-гіпертензивного ефекту. Одночасне застосування інгібіторів АПФ та НПЗП посилює ризик погіршення функції нирок, включаючи гостру ниркову недостатність, та підвищити рівень калію у крові, особливо у пацієнтів зуже встановленим порушенням функції нирок. Таку комбінацію слід призначати з обережністю, особливо пацієнтам похилого віку. В останніх необхідно відновити водний баланс та розглянути доцільність контролю функції нирок після початку комбінованої терапії та при подальшому лікуванні.

Периндоприл. Епідеміологічні дослідження припускають, що одночасне застосування інгібіторів АПФ та цукрознижувальних засобів (інсулін, пероральні цукрознижувальні засоби) може призвести до посилення цукрознижувального ефекту з ризиком розвитку гіпоглікемії. Найгігістішецей феномен може виникати у перші тижні комбінованого лікування та у пацієнтів з нирковою недостатністю.

У пацієнтів, які приймають діуретики та особливо у тих, у кого порушений водно-електролітний обмін, можливе надмірне зниження артеріального тиску після початку лікування інгібітором АПФ. Імовірність розвитку гіпотензивного ефекту знижується завдяки відміні діуретика, підвищенню об'єму циркулюючої крові, споживанню солі перед початком терапії периндоприлом, яку слід розпочинати з низьких доз з поступовим підвищенням. При артеріальній гіпертензії, коли попередньо призначений діуретик міг спричинити недостатність води/електролітів, його необхідно відмінити перед початком лікування інгібітором АПФ (у таких випадках прийом діуретика може бути поновлено з часом) або призначити інгібітор АПФ у низькій дозі з поступовим її підвищенням. При застійній серцевій недостатності на фоні прийому діуретика прийом інгібітору АПФ слід розпочинати з мінімальної дози, можливо після зниження дози діуретика. У будь-якому випадку необхідно контролювати функцію нирок (рівень креатиніну) протягом перших тижнів лікування інгібітором АПФ.

Калійзберігаючі діуретики (еплеренон, спіронолактон) У разі одночасного застосування еплеренону або спіронолактону в дозах від 12,5 мг до 50 мг на день з низькими дозами інгібітору АПФ можливо у випадку недотримання рекомендацій щодо призначення такої комбінації існує ризик виникнення гіперкаліємії (можливо летальної) під час лікування пацієнтів із серцевою недостатністю II-V класу за NYHA та фракцією викиду <40 %, які раніше лікувалися інгібітором АПФ та петльовим діуретиком. Перед призначенням такої комбінації слід впевнитися у відсутності гіперкаліємії та ниркової недостатності. Рекомендовано проводити ретельний моніторинг каліємії та креатинінемії щотижнево під час першого місяця лікування та щомісячно надалі

Індапамід. Через ризик виникнення гіпокаліємії індапамід слід призначати з обережністю у комбінації з препаратами, що можуть спричинити розвиток пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу «пірует» (*torsades de pointes*), такими як:

- антиаритмічні препарати класу IA (квінідин, гідроквінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні препарати класу III (аміодарон, соталол, дофетилід, ібутилід, бретиліум);
- деякі нейролептики (хлорпромазин, ціамемазин, левомепромазин, тіоридазин, трифлуоперазин), бензаміди (амісульпірид, сульпірид, сультоприд, тіаприд), бутирофенони (дроперидол, галоперидол), інші нейролептики (пімозид);
- інші препарати, такі як бепридил, сизаприд, дифеманіл, еритроміцин внутрішньовенно, галофантрин, мізоластин, пентамідин, моксифлоксацин, спарфлоксацин, вінкамін внутрішньовенно, метадон, астемізол, терфенадин.

Слід запобігати зниженню калію у плазмі крові та, у разі необхідності, його коригувати, контролювати QT-інтервал.

Амфотерицин В внутрішньовенно, глюко- та мінералокортикоїди (системної дії), тетракозактид, проносні препарати (стимулюють перистальтику) підвищують ризик зниження калію у сироватці (адитивний ефект). Необхідно контролювати вміст калію у плазмі крові та коригувати його за потреби, зокрема при одночасному прийомі з серцевими глікозидами. Рекомендується застосовувати проносні препарати, які не стимулюють перистальтику.

При виникненні гіпокаліємії посилюються токсичні ефекти серцевих глікозидів. Тому необхідно проводити моніторинг калію плазми та ЕКГ-контроль, а також, у разі необхідності, переглянути терапію Алопуринол. Одночасне застосування з індапамідом може підвищити ризик виникнення реакцій гіперчутливості на алопуринол.

Амлодипін. Дані щодо впливу індукторів CYP3A4 на амлодипін відсутні. Одночасне застосування індукторів CYP3A4, таких як рифампіцин, гіперікум перфоратум, може спричинити зниження концентрації амлодипіну у плазмі крові. Призначати амлодипін у комбінації з індукторами CYP3A4 слід з обережністю. Одночасне застосування амлодипіну з високоактивними або помірними інгібіторами CYP3A4 (інгібіторами протеаз, протигрибковими похідними імідазолу та триазолу, макролідами, такими як еритроміцин або кларитроміцин, верапамілом або дилтіаземом) може викликати значне підвищення концентрації амлодипіну. Клінічний прояв вищезазначених фармакокінетичних змін може бути більш вираженим у пацієнтів похилого віку. У таких випадках необхідно проводити клінічний моніторинг та корекцію дози. Одночасне застосування, яке потребує уваги.

Периндоприл/ індапамід/ амлодипін. Іміпраміноподібні (трициклічні) антидепресанти, нейролептики підвищують антигіпертензивну дію та ризик розвитку ортостатичної гіпотензії (адитивний ефект). Застосування інших антигіпертензивних препаратів може спричинити додаткове зниження артеріального тиску.

Кортикостероїди, тетракозактид. Послаблення антигіпертензивного ефекту (через затримку води та солей кортикостероїдами).

Периндоприл. Антигіпертензивні засоби та вазодилататори: одночасне застосування з нітрогліцерином та іншими нітратами або з іншими вазодилататорами може сприяти додатковому зниженню артеріального тиску.

Алопуринол, цитостатики, імуносупресивні засоби, системні кортикостероїди або прокаїнамід одночасне застосування з інгібіторами АПФ збільшує ризик виникнення лейкопенії

Інгібітори АПФ можуть посилювати гіпотензивну дію деяких препаратів для анестезії

Діуретики (тіазидні та петльові) попереднє лікування високими дозами діуретиків може спричинити зневоднення, що збільшує ризик гіпотензії на початку терапії периндоприлом.

Гліптину (лінагліптин, саксагліптин, сітагліптин, вільдагліптин) у пацієнтів, яким призначено комбінацію гліптину та інгібітору АПФ, підвищується ризик виникнення ангіоедеми внаслідок того, що гліптин знижує активність дипептидпептидази-IV (ДПП-IV).

Симпатоміметики можуть послабляти антигіпертензивну дію інгібіторів АПФ

Одночасне застосування інгібіторів АПФ, включаючи периндоприл, та ін'єкційних препаратів волога (натрію ауротіомалат) зрідка може спричинити реакції, подібні до тих, що виникають при застосуванні нітратів (симптоми: почервоніння обличчя (приливи), нудота, блювання та гіпотензія).

Індапамід. Метформін може спричинити молочнокислий ацидоз внаслідок розвитку функціональної ниркової недостатності, пов'язаної з прийомом діуретиків, особливо петльових. Не слід призначати метформін, якщо рівень креатиніну у плазмі крові перевищує 15 мг/л (135 мкмоль/л) у чоловіків та 12 мг/л (110 мкмоль/л) у жінок.

У разі дегідратації, пов'язаної із застосуванням діуретиків, ризик розвитку гострої ниркової недостатності зростає, особливо при застосуванні великих доз йодоконтрастних засобів. До прийому останніх необхідно відновити водний баланс.

Солі кальцію: існує ризик виникнення гіперкальціємії у зв'язку зі зниженням елімінації кальцію в сечу.

Циклоспорин: існує ризик підвищення концентрації креатиніну без впливу на рівень циркулюючого циклоспорину, навіть якщо немає дефіциту води та натрію.

Амлодипін. У клінічних дослідженнях щодо взаємодій доведено, що амлодипін не впливає на фармакокінетику аторвастатину, дигоксину, варфарину або циклоспорину.

Застосування амлодипіну в дозі, кратній 10 мг, у комбінації з 80 мг симвастатину призвело до 77 %-го збільшення концентрації симвастатину порівняно з його прийомом як монотерапії. Пацієнтам, які приймають амлодипін, слід обмежити дозу симвастатину до 20 мг на добу.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Трипліксам<sup>®</sup> – це комбінація трьох антигіпертензивних компонентів, механізм дії яких доповнює один одного для контролю артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Периндоприлу аргінін – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту, індапамід – сульфонамідний діуретик, амлодипін – інгібітор потоку іонів кальцію, що належить до групи дигідропіридинів. Фармакологічна дія препарату Трипліксам<sup>®</sup> зумовлена властивостями кожного з компонентів окремо. Крім того, комбінація периндоприл/індапамід має адитивний, синергічний ефект двох антигіпертензивних компонентів.

*Механізм дії* Периндоприл. Периндоприл – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (інгібітор АПФ), АПФ перетворює ангіотензин I в ангіотензин II (судинозвужувальну субстанцію), додатково стимулює секрецію альдостерону корою надниркових залоз та розпад брадикініну (вазодилаторної субстанції) до неактивних гептапептидів. Внаслідок інгібування АПФ відбувається зниження секреції альдостерону; підвищення активності реніну у плазмі крові, тоді як альдостерон не чинить негативного впливу; зменшення загального периферичного опору судин завдяки переважному впливу на судини м'язів та нирок, при цьому не спостерігається затримки води та солей або рефлекторної тахікардії, навіть у разі тривалого лікування.

Периндоприл знижує артеріальний тиск також у пацієнтів з нормальним та низьким рівнем реніну у плазмі крові.

Периндоприл діє через свій активний метаболіт периндоприлат. Інші метаболіти неактивні.

Периндоприл зменшує роботу серця через: вазодилаторну дію на вени (можливо, через зміни у метаболізмі простагландинів) – зменшення переднавантаження на серце; зниження загального опору периферичних судин – зменшення постнавантаження на серце.

Дослідження, проведені за участю пацієнтів із серцевою недостатністю, довели, що застосування периндоприлу призводить до: зниження тиску наповнення лівого та правого шлуночків; зниження загального опору периферичних судин; збільшення серцевого викиду та покращення серцевого індексу; збільшення регіонального кровообігу у м'язах.

Окрім того, значно покращуються показники тестів з фізичним навантаженням.

*Індапамід.* Індапамід є сульфонамідним похідним з індоловим кільцем, споріднений фармакологічно з тіазидними діуретиками. Індапамід інгібує реабсорбцію натрію у кортикальному сегменті нирок. Це підвищує екскрецію натрію та хлоридів у сечу та, меншою мірою, екскрецію калію та магнію, підвищуючи таким чином діурез. Цей механізм забезпечує антигіпертензивну дію.

*Амлодипін.* Амлодипін є інгібітором потоку іонів кальцію, що належить до групи дигідропіридинів (блокатор повільних кальцієвих каналів або антагоніст іонів кальцію) та блокує трансмембранний потік іонів кальцію до клітин гладких м'язів міокарда й судин.

Фармакодинамічні ефекти.*Периндоприл/індапамід.* Комбінація периндоприлу/індапаміду знижує систолічний та діастолічний тиск у пацієнтів будь-якого віку з артеріальною гіпертензією, що знаходяться як у положенні лежачи, так і стоячи. Антигіпертензивна дія препарату є дозозалежною. У ході клінічних досліджень доведено, що одночасне призначення периндоприлу та індапаміду спричиняє антигіпертензивну дію синергічного походження, яка є результатом окремих ефектів складових препаратів.

*Периндоприл.* Периндоприл ефективно знижує артеріальний тиск при артеріальній гіпертензії будь-якого ступеня: легкій, помірній та тяжкій. Зниження систолічного та діастолічного артеріального тиску спостерігається як у положенні лежачи так і стоячи. Максимальний антигіпертензивний ефект розвивається через 4-6 годин після прийому одноразової дози та зберігається більше доби. Периндоприл має високий рівень остаточного блокування інгібітору АПФ (приблизно 80 %) через 24 години після застосування.

У пацієнтів, які відповіли на лікування, нормалізація артеріального тиску відбувається протягом місяця та зберігається без виникнення тахіфілаксії.

Припинення терапії не супроводжується ефектом відміни.

Периндоприл має судинорозширювальні властивості, відновлює еластичність великих артерій, коригує гістоморфометричні зміни у резистентності артерій та зменшує гіпертрофію лівого шлуночка. Внаслідок додавання, у разі необхідності, тіазидного діуретика розвивається додатковий синергізм.

Комбінація інгібітору АПФ та тіазидного діуретика знижує ризик виникнення гіпокаліємії, що може виникнути при призначенні діуретика у монотерапії.

*Індапамід.* Антигіпертензивна дія індапаміду у монотерапії триває 24 години. Цей ефект проявляється у дозах, в яких діуретичні властивості є мінімальними.

Антигіпертензивна дія індапаміду пов'язана з покращенням еластичності артерій та зменшенням резистентності артеріол і загального периферичного опору судин.

Індапамід зменшує гіпертрофію лівого шлуночка.

При перевищенні рекомендованої дози терапевтичний ефект тіазидних та тіазидоподібних діуретиків не збільшується, тоді як кількість небажаних ефектів зростає. Якщо лікування є недостатньо ефективним, підвищувати дозу не рекомендується.

Більше того, як показано у ході досліджень різної тривалості (короткої, середньої та довгої) за участю пацієнтів із артеріальною гіпертензією, індапамід: не впливає на метаболізм ліпідів (тригліцеридів, ліпопротеїдів низької та високої щільності); не впливає на метаболізм вуглеводів, навіть у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет.

*Амлодипін.* Механізм антигіпертензивного ефекту амлодипіну зумовлений прямою релаксуючою дією на гладку мускулатуру судин. Точний механізм, за допомогою якого амлодипін зменшує прояви стенокардії, повністю не визначений, але відомо, що препарат сприяє зниженню загальної ішемії навантаження завдяки таким діям:

- амлодипін розширює периферичні артеріоли і таким чином знижує загальний периферичний опір (постнавантаження); оскільки частота серцевих скорочень не змінюється, зменшення навантаження на серце зменшує споживання енергії міокардом та його потребу у кисні;
- амлодипін частково сприяє розширенню головних коронарних артерій та артеріол як у незмінених, так і в ішемізованих зонах міокарда; така дилатація збільшує надходження кисню до міокарда у хворих на вазоспастичну стенокардію (стенокардія Принцметала, або варіантна стенокардія).

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією прийом амлодипіну один раз на добу забезпечує клінічно виражене зниження артеріального тиску протягом 24 годин як у положенні лежачи, так і стоячи. Завдяки повільному початку дії амлодипін не спричиняє гострої гіпотензії.

З призначенням амлодипіну не пов'язані негативні метаболічні прояви або зміни рівня ліпідів у плазмі крові, тому його можна застосовувати пацієнтам з астмою, цукровим діабетом та подагрою.

### Клінічна ефективність та безпека Периндоприл/індапамід.

ADVANCE – міжнародне мультицентрове рандомізоване дослідження з бі-факторіальним (2×2) дизайном, спрямоване на визначення переваг зниження артеріального тиску фіксованою комбінацією периндоприл/індапамід порівняно з плацебо на фоні поточної стандартної терапії (подвійне сліпе порівняння (проспективне рандомізоване відкрите дослідження із визначенням сліпим методом)) щодо впливу на основні макро- та мікросудинні події у пацієнтів з діабетом II типу. Первинна кінцева точка складалась із основних макроvasкулярних (кардіоваскулярна смерть, нелетальний інфаркт міокарда, нелетальний інсульт) і мікросудинних подій (нові випадки або посилення нефропатії, ретинопатії). У дослідження було включено 11 140 пацієнтів з діабетом II типу. Серед них 83 % пацієнтів мали артеріальну гіпертензію, 32 % та 10 % пацієнтів мали в анамнезі мікро- та макроvasкулярні захворювання відповідно, 27% мали мікроальбумінурію. Супутня терапія включала препарати для зниження АТ (75%), для зниження ліпідів (35 %, головним чином статини 28 %), аспірин або інші антитромбоцитарні препарати (47 %).

Лікування протягом 4,3 року комбінацією периндоприл/індапамід призвело до достовірного зниження на 9 % відносного ризику показників первинної кінцевої точки (95% СІ [0,828; 0,996],  $p = 0,041$ ). Переваги лікування периндоприлом/індапамідом у порівнянні з групою плацебо були обумовлені: достовірним зниженням відносного ризику загальної смертності на 14 % (95 % СІ [0,75; 0,98],  $p = 0,025$ ); достовірним зниженням відносного ризику кардіоваскулярної смертності на 18 % (95 % СІ [0,68; 0,98],  $p = 0,027$ ); достовірним зниженням відносного ризику всіх ниркових подій на 21 % (95 % СІ [0,74; 0,86],  $p < 0,001$ ). У підгрупі пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які лікувалися периндоприлом/індапамідом відмічалось достовірне зниження відносного ризику основних макро- та мікросудинних подій на 9 % (95 % СІ [0,82; 1,00],  $p = 0,052$ ) порівняно з групою плацебо. У підгрупі серед пацієнтів що приймали периндоприл/індапамід, порівняно з групою плацебо також відмічалось: достовірне зниження відносного ризику загальної смертності на 16 % (95 % СІ [0,73; 0,97],  $p = 0,019$ ); достовірне зниження відносного ризику кардіоваскулярної смертності на 20 % (95 % СІ [0,66; 0,97],  $p = 0,023$ ); достовірне зниження відносного ризику всіх ниркових подій на 20 % (95 % СІ [0,73; 0,87],  $p < 0,001$ ).

*Фармакокінетика.* Призначення периндоприлу/індапаміду та амлодипіну у фіксованій комбінації не змінює їх фармакокінетичних властивостей порівняно із застосуванням монопрепаратів.

*Периндоприл.* Після перорального прийому периндоприл швидко всмоктується, максимальна концентрація досягається через 1 годину. Період напіввиведення периндоприлу з плазми крові становить 1 годину. Периндоприл належить до проліків. До кровообігу потрапляє 27 % від прийнятої дози периндоприлу у вигляді активного метаболіту периндоприлату. Крім активного периндоприлату, периндоприл утворює ще 5 неактивних метаболітів. Максимальна концентрація периндоприлату у плазмі крові досягається через 3-4 години.

Оскільки прийом їжі зменшує перетворення периндоприлу у периндоприлат, а отже, зменшується і його біодоступність, периндоприлу аргінін рекомендується приймати перорально у одноразовій добовій дозі вранці перед їдою. Існує лінійний взаємозв'язок між дозою периндоприлу та його концентрацією у плазмі крові.

Об'єм розподілу незв'язаного периндоприлату становить приблизно 0,2 л/кг. Зв'язування периндоприлату з білками плазми складає 20 %, в основному з ангіотензин-перетворювальним ферментом, і є дозозалежним. Периндоприлат виводиться із сечею, період остаточного напіввиведення незв'язаної фракції становить приблизно 17 годин. Стан рівноваги досягається через 4 доби.

Виведення периндоприлату зменшується у пацієнтів похилого віку та у пацієнтів із серцевою або нирковою недостатністю. Для пацієнтів з нирковою недостатністю слід адаптувати дозу залежно від ступеня порушення функції нирок (кліренсу креатиніну).

Діалізний кліренс периндоприлату становить 70 мл/хв.

Фармакокінетика периндоприлу змінюється у хворих на цироз печінки: печінковий кліренс основної молекули знижується вдвічі. Однак кількість периндоприлату, що утворюється, не зменшується. Отже, таким хворим не потрібно підбирати дозу (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

*Індапамід.* Індапамід швидко та повністю всмоктується у травному тракті. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 1 годину після перорального прийому. Зв'язування з протеїнами плазми крові – 79 %. Період напіввиведення становить від 14 до 24 годин (у середньому – 18 годин).

Повторний прийом не спричиняє кумуляції.

Індапамід виводиться головним чином із сечею (70 % дози) та фекаліями (22 %) у вигляді неактивних метаболітів. У пацієнтів з нирковою недостатністю фармакокінетичні параметри не змінюються.

**Амлодипін.** При застосуванні терапевтичних доз перорально амлодипін добре всмоктується і досягає максимальної концентрації у крові через 6-12 годин після прийому. Абсолютна біодоступність становить від 64 до 80 %. Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що близько 97,5 % циркулюючого в крові амлодипіну зв'язується з білками плазми. Прийом їжі не впливає на біодоступність амлодипіну. Період напіввиведення амлодипіну із плазми крові становить приблизно 35-50 годин, що дозволяє призначати препарат один раз на добу. Амлодипін головним чином метаболізується у печінці з утворенням неактивних метаболітів, 60 % метаболітів виводиться із сечею, а 10 % – у незміненому вигляді

Час досягнення максимальної концентрації амлодипіну у плазмі крові в осіб похилого віку та молодших пацієнтів є однаковим. У пацієнтів літнього віку відзначається тенденція до зниження кліренсу амлодипіну, що призводить до збільшення показника AUC і періоду напіввиведення. Підвищення показника AUC та часу напіввиведення у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю відповідало віковим особливостям досліджуваних пацієнтів.

Існує дуже обмежена кількість клінічних даних щодо призначення амлодипіну пацієнтам із порушенням функції печінки. У пацієнтів із печінковою недостатністю кліренс амлодипіну знижується, це призводить до подовження періоду напіввиведення та підвищення показника AUC приблизно на 40-60 %.

### **Фармацевтичні характеристики.**

#### **Основні фізико-хімічні властивості:**

Трипліksam® 2,5 мг/0,625 мг/5 мг: таблетка білого кольору, довгастої форми, вкрита плівковою оболонкою, з тисненням  з одного боку та  – з іншого.

Трипліksam® 5 мг/1,25 мг/5 мг: таблетка білого кольору, довгастої форми, вкрита плівковою оболонкою, з тисненням  з одного боку та  – з іншого.

Трипліksam® 5 мг/1,25 мг/10 мг: таблетка білого кольору, довгастої форми, вкрита плівковою оболонкою, з тисненням  з одного боку та  – з іншого.

Трипліksam® 10 мг/2,5 мг/5 мг: таблетка білого кольору, довгастої форми, вкрита плівковою оболонкою, з тисненням  з одного боку та  – з іншого.

Трипліksam® 10 мг/2,5 мг/10 мг: таблетка білого кольору, довгастої форми, вкрита плівковою оболонкою, з тисненням  з одного боку та  – з іншого.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати таблетки у щільно закритому контейнері. Не потребує особливих температурних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 30 таблеток у контейнері для таблеток; по 1 або по 3 контейнери для таблеток у коробці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Заявник.**

ЛЄ ЛАБОРАТУАР СЕРВ'Є, Франція/LES LABORATOIRES SERVIER, France.

#### **Місцезнаходження.**

50, рю Карно, 92284 Сюрен Седекс, Франція/50, rue Carnot, 92284 Suresne Cedex, France.

**Виробник** для лікарських засобів ТРИПЛІКСАМ® 5 мг/1,25 мг/5 мг, ТРИПЛІКСАМ® 5 мг/1,25 мг/10 мг, ТРИПЛІКСАМ® 10 мг/2,5 мг/5 мг, ТРИПЛІКСАМ® 10 мг/2,5 мг/10 мг.

Лабораторії Серв'є Індастрі, Франція/Les Laboratoires Servier Industrie, France.

**Місцезнаходження.**

905 рут де Саран 45520 Жіді, Франція/905 route de Saran 45520 Gidy, France.

**Виробник** для лікарських засобів ТРИПЛІКСАМ® 2,5 мг/0,625 мг/5 мг, ТРИПЛІКСАМ® 5 мг/1,25 мг/5 мг, ТРИПЛІКСАМ® 5 мг/1,25 мг/10 мг, ТРИПЛІКСАМ® 10 мг/2,5 мг/5 мг, ТРИПЛІКСАМ® 10 мг/2,5 мг/10 мг.

Серв'є (Ірландія) Індастріс Лтд, Ірландія Servier (Ireland) Industries Ltd, Ireland

**Місцезнаходження.**

Манілендз, Горей Роуд, Арклоу, Ко. Віклоу, Ірландія Moneylands, Gorey Road, Arklow, Co. Wicklow, Ireland.

У разі виникнення запитань щодо лікарського засобу просимо звертатися до представництва компанії «ЛС ЛАБОРАТУАР СЕРВ'Є» в Україні за тел. (044) 490 3441, факс (044) 490 3440.