Triveram tabletki powlekane ***(Atorvastatinum+ Perindoprilum arginininum +Amlodipinum)***

SKŁAD*, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA*: 10 mg+5 m+5 mg: zawiera 10,82 mg atorwastatyny wapniowej trójwodnej, co odpowiada 10 mg atorwastatyny, 5 mg peryndoprylu z argininą, co odpowiada 3,40 mg peryndoprylu oraz 6,94 mg amlodypiny bezylanu, co odpowiada 5 mg amlodypiny. **20 mg+5 mg+5 mg**: zawiera 21,64 mg atorwastatyny wapniowej trójwodnej, co odpowiada 20 mg atorwastatyny, 5 mg peryndoprylu z argininą, co odpowiada 3,40 mg peryndoprylu oraz 6,94 mg amlodypiny bezylanu, co odpowiada 5 mg amlodypiny. **20 mg+10 mg+5 mg**: zawiera 21,64 mg atorwastatyny wapniowej trójwodnej, co odpowiada 20 mg atorwastatyny, 10 mg peryndoprylu z argininą, co odpowiada 6,79 mg peryndoprylu oraz 6,94 mg amlodypiny bezylanu, co odpowiada 5 mg amlodypiny. **20 mg+10 mg+10 mg**: zawiera 21,64 mg atorwastatyny wapniowej trójwodnej, co odpowiada 20 mg atorwastatyny, 10 mg peryndoprylu z argininą, co odpowiada 6,79 mg peryndoprylu oraz 13,87 mg amlodypiny bezylanu, co odpowiada 10 mg amlodypiny. **40 mg+10 mg+10 mg:** zawiera 43,28 mg atorwastatyny wapniowej trójwodnej, co odpowiada 40 mg atorwastatyny, 10 mg peryndoprylu z argininą, co odpowiada 6,79 mg peryndoprylu oraz 13,87 mg amlodypiny bezylanu, co odpowiada 10 mg amlodypiny. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (27,46 mg - dla produktu Triveriam, 10 mg + 5 mg + 5 mg; 54,92 mg - dla produktu Triveram, 20 mg + 5 mg + 5 mg, dla produktu Triveram, 20 mg + 10 mg + 10 mg; 109,84 mg - dla produktu Triveram, 40 mg + 10 mg + 10 mg). Tabletka powlekana. Triveram, 10 mg + 5 mg + 5 mg: żółta, okrągła tabletka powlekana o średnicy 7 mm, o promieniu krzywizny 25 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „1" po jednej stronie oraz „ " po drugiej stronie. Triveram, 20 mg + 5 mg + 5 mg: żółta, okrągła tabletka powlekana o średnicy 8,8 mm, o promieniu krzywizny 32 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „2" po jednej stronie oraz „ " po drugiej stronie. Triveram, 20 mg + 10 mg + 5 mg: żółta, kwadratowa tabletka powlekana o długości boku 9 mm, o promieniu krzywizny 16 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „3" po jednej stronie oraz „ "po drugiej stronie. Triveram, 20 mg + 10 mg + 10 mg: żółta, podłużna tabletka powlekana o długości 12,7 mm i szerokości 6,35 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „4" po jednej stronie oraz „ " po drugiej stronie. Triveram, 40 mg + 10 mg + 10 mg: żółta, podłużna tabletka powlekana o długości 16 mm i szerokości 8 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „5" po jednej stronie oraz „ "po drugiej stronie.

WSKAZANIA DO STOSOWANIA: Triveram jest wskazany w leczeniu substytucyjnym nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej, powiązanej z pierwotną hipercholesterolemią lub hiperlipidemią mieszaną, u dorosłych pacjentów skutecznie leczonych atorwastatyną, peryndoprylem i amlodypiną, podawanymi jednocześnie w tych samych dawkach jak w produkcie złożonym.

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA: Zwykła dawka to jedna tabletka raz na dobę. Produkt złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania terapii. Jeśli jest konieczna zmiana dawkowania, należy dostosować dawki poszczególnych składników. *Jednoczesne stosowanie z innymi lekami*: U pacjentów przyjmujących w skojarzeniu z produktem Triveram leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające elbaswir z grazoprewirem lub letermowir stosowany w profilaktyce zakażenia cytomegalowirusem, nie należy podawać dawki atorwastatyny w produkcie Triveram, większej niż 20 mg/dobę.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek: Triveram można podawać pacjentom z klirensem kreatyniny ≥ 60 ml/min i nie jest odpowiedni dla pacjentów z klirensem kreatyniny < 60 ml/min. U takich pacjentów zaleca się indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych składników. *Pacjenci w podeszłym wieku:* Pacjentów w podeszłym wieku można leczyć produktem Triveram zależnie od czynności nerek. *Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby:* Triveram należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Triveram jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby. *Dzieci i młodzież:* Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Triveram u dzieci i młodzieży. Nie ma dostępnych danych. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania: Podanie doustne. Tabletkę Triveram należy przyjmować w pojedynczej dawce raz dobę, rano, przed posiłkiem.

PRZECIWWSKAZANIA: Nadwrażliwość na substancje czynne, którykolwiek inhibitor konwertazy angiotensyny (inhibitor ACE), pochodne dihydropirydyny, statyny lub na którąkolwiek substancję pomiocniczą. Czynna choroba wątroby lub niewyjaśnione, utrzymujące się zwiększone aktywności aminotransferaz przekraczające 3-krotnie górną granicę normy. Podczas ciąży, karmienia piersią i u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących odpowiednich metod zapobiegania ciąży. Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwwirusowymi, stosowanymi w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierającymi glekaprewir z pibrentaswirem. Ciężkie niedociśnienie tętnicze. Wstrząs (w tym wstrząs kardiogenny). Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. przerostowa kardiomiopatia zawężająca i zwężenie zastawki aortalnej wysokiego stopnia). Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca. Obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quinckego), związany z uprzednim leczeniem inhibitorami ACE, w wywiadzie. Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy. Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR <60 ml/min/1,73 m^2. Jednoczesne stosowanie z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan. Pozaustrojowe metody leczenia powodujące kontakt krwi z powierzchniami o ujemnym ładunku elektrycznym. Znaczne obustronne zwężenie tętnic nerkowych lub zwężenie tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę.

SPECJALNE OSTRZEZENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE STOSOWANIA:

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane z atorwastatyną, peryndoprylem i amlodypiną, dotyczą także produktu Triveram. Wpływ na wątrobę: Ze względu na zawartość atorwastatyny w produkcie Triveram, należy okresowo przeprowadzać badania czynności wątroby. Pacjentów, u których wystąpią jakiekolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na zaburzenie czynności wątroby, należy poddać badaniom czynności wątroby. Pacjentów, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz, należy monitorować aż do ustąpienia zaburzeń. W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz, większego niż trzykrotna wartość górnej granicy normy, zaleca się zmniejszenie dawki atorwastatyny za pomocą poszczególnych składników lub odstawienie atorwastatyny. Triveram należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy spożywają znaczne ilości alkoholu i (lub) przebyli chorobę wątroby. Rzadko stosowanie inhibitorów ACE było związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczki cholestatycznej oraz prowadzącego do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących Triveram, u których rozwinęła się żółtaczka, lub u których obserwuje się znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie produktem Triveram i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne. Okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony i wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby; nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Może być konieczne monitorowanie pacjentów leczonych produktem Triveram i mających ciężkie zaburzenie czynności wątroby. Biorąc pod uwagę działanie atorwastatyny, peryndoprylu i amlodypiny, Triveram jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub z niewyjaśnionymi, utrzymującymi się zwiększonymi aktywnościami aminotransferaz, przekraczającymi 3-krotnie górną granicę normy. Triveram należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby oraz u pacjentów, który spożywają znaczne ilości alkoholu i (lub) z przebytą chorobą wątroby. Jeśli jest konieczna zmiana dawkowania, dostosowania dawki należy dokonać za pomocą poszczególnych składników. Wpływ na mięśnie szkieletowe: Atorwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może w rzadkich przypadkach wpływać na mięśnie szkieletowe i powodować bóle mięśniowe, zapalenie mięśni i miopatię, która może prowadzić do rabdomiolizy, stanu potencjalnie zagrażającego życiu, charakteryzującego się znacznym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (>10-krotnej górnej granicy normy), mioglobinemią i mioglobinurią, co może prowadzić do niewydolności nerek. *Pomiar aktywności kinazy kreatynowej:* Aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po ciężkim wysiłku fizycznym oraz w przypadku występowania innych przyczyn zwiększających jej aktywność, ponieważ wówczas właściwa interpretacja wyników jest bardzo trudna. Jeśli podczas pierwszego oznaczania aktywność CK jest istotnie zwiększona (> 5-krotnej górnej granicy normy), pomiaru należy dokonać ponownie po 5-7 dniach w celu potwierdzenia wyników. Przed leczeniem: Atorwastatynę należy przepisywać z ostrożnością pacjentom, u których występują czynniki predysponujące do rabdomiolizy. Przed rozpoczęciem leczenia statynami należy oznaczyć aktywność kinazy kreatynowej w następujących przypadkach: zaburzenie czynności nerek; niedoczynność tarczycy; choroby mięśni lub występowanie dziedzicznych chorób mięśni w wywiadzie rodzinnym; wcześniejsze wystąpienie uszkodzeń mięśni po stosowaniu statyn lub fibratów; choroba wątroby w wywiadzie i (lub) spożywanie dużych ilości alkoholu; u osób w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) konieczność wykonania takich badań powinna być rozpatrywana w kontekście innych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia rabdomiolizy; w sytuacjach, w których stężenie statyny w osoczu może być zwiększone, np. interakcje oraz specjalne grupy pacjentów, w tym podgrupy genetyczne. W takich sytuacjach należy rozważyć ryzyko leczenia względem możliwych korzyści, zaleca się także kontrolowanie objawów klinicznych. Jeśli aktywność CK jest w oznaczeniu początkowym istotnie zwiększona (> 5-krotnej górnej granicy normy), nie należy rozpoczynać leczenia. Podczas leczenia: Należy nakazać pacjentom niezwłoczne zgłaszanie wystąpienia bólów mięśniowych, kurczów lub osłabienia mięśni, zwłaszcza jeśli towarzyszy temu ogólne złe samopoczucie lub gorączka. Jeśli objawy te wystąpią u pacjenta przyjmującego produkt Triveram, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli jest ona istotnie zwiększona (> 5-krotnej górnej granicy normy), leczenie należy przerwać. Jeśli objawy ze strony mięśni są znacznie nasilone i na co dzień wywołują dyskomfort u pacjenta, to wówczas, nawet gdy aktywność CK jest ≤ 5-krotnej górnej granicy normy, należy rozważyć przerwanie terapii. Jeśli objawy ustąpią, a aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne włączenie atorwastatyny lub innej statyny w najmniejszej dawce i przy ścisłej kontroli klinicznej. Leczenie produktem Triveram musi być natychmiast przerwane, jeśli wystąpi kliniczne istotne zwiększenie aktywności CK (> 10-krotnej górnej granicy normy) lub gdy wystąpi rabdomioliza, bądź podejrzewa się jej wystąpienie. *Jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi:* Ze względu na zawartość atorwastatyny w produkcie, ryzyko wystąpienia rabdomiolizy jest zwiększone, gdy produkt Triveram jest podawany jednocześnie z pewnymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory CYP3A4 lub białek transportowych (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol letermowir oraz inhibitory proteazy HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, typranawir z rytonawirem itd.). Ryzyko miopatii może być również zwiększone podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) (boceprewir, telaprewir, elbaswir z grazoprewirem), erytromycyny, niacyny lub ezetymibu. W miarę możliwości należy rozważyć zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych (nie wykazujących interakcji) zamiast wymienionych powyżej. Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. *immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami. W przypadkach konieczności jednoczesnego stosowania wymienionych produktów leczniczych z produktem Triveram, należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko związane z jednoczesnym leczeniem. Jeśli pacjenci otrzymują produkty lecznicze zwiększające stężenie atorwastatyny w osoczu, zaleca się zastosowanie mniejszej dawki maksymalnej atorwastatyny, dlatego należy rozważyć zmniejszenie dawki za pomocą poszczególnych składników. Dodatkowo, w przypadku silnych inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyny i zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną tych pacjentów. Ze względu na składnik - atorwastatynę, produktu Triveram nie należy jednocześnie podawać z produktami stosowanymi ogólnie, zawierającymi kwas fusydowy, lub w ciągu 7 dni od zaprzestania leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego jest niezbędne, leczenie statynami należy przerwać na cały czas trwania leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów otrzymujących jednocześnie kwas fusydowy i statyny zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym przypadki zgonów). Należy poinformować pacjenta, aby natychmiast skonsultował się z lekarzem, jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy osłabienia mięśni, ból lub tkliwość mięśni. Leczenie statynami może być wznowione siedem dni po podaniu ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, kiedy niezbędne jest długotrwałe ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego, na przykład w leczeniu ciężkich zakażeń, konieczność jednoczesnego podawania produktu Triveram i kwasu fusydowego należy rozważyć jedynie indywidualnie dla każdego pacjenta i pod ścisłym nadzorem lekarza. Śródmiąższowa choroba płuc: Zgłaszano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc w trakcie leczenia niektórymi statynami, szczególnie w terapii długookresowej. Objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel i ogólne pogorszenie stanu zdrowia (zmęczenie, utratę masy ciała i gorączkę). W razie podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc u pacjenta należy przerwać leczenie produktem Triveram. Cukrzyca: Istnieją dowody wskazujące, że statyny jako grupa leków zwiększają stężenie glukozy i u niektórych pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować stopień hiperglikemii, przy którym właściwe jest formalne leczenie cukrzycy. Jednakże zmniejszenie ryzyka dotyczącego naczyń, powodowane przez statyny, przeważa to ryzyko, i z tego względu nie powinno być ono przyczyną przerwania terapii produktem Triveram. Podczas leczenia produktem Triveram pacjenci obarczeni ryzykiem (ze stężeniem glukozy na czczo 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, ze zwiększonym stężeniem triglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) powinni być monitorowani zarówno pod względem objawów klinicznych jak i parametrów biochemicznych, zgodnie z krajowymi wytycznymi. U pacjentów chorych na cukrzycę, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle monitorować stężenie glukozy podczas pierwszego miesiąca leczenia lekami zawierającymi inhibitor ACE, takimi jak Triveram. Niewydolność serca: Triveram należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością serca. W długookresowym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (III i IV klasa wg NYHA), zanotowano większą częstość wystąpienia obrzęku płuc u pacjentów stosujących amlodypinę, w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo. Leki zawierające antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy ostrożnie stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu. Niedociśnienie tętnicze: Inhibitory ACE, takie jak peryndopryl, mogą powodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, pojawia się częściej u pacjentów odwodnionych, np. z powodu stosowania leków moczopędnych, diety ubogosodowej, dializ, gdy występuje biegunka lub wymioty, lub u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem reninozależnym. U pacjentów z objawową niewydolnością serca związaną z niewydolnością nerek lub bez niewydolności nerek, obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. Jest to najbardziej prawdopodobne u pacjentów z cięższym stopniem niewydolności serca, na co wskazuje stosowanie dużych dawek pętlowych leków moczopędnych, hiponatremia lub czynnościowe zaburzenie nerek. Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem objawowego niedociśnienia tętniczego należy dokładnie kontrolować podczas rozpoczynania terapii i dostosowania dawki. Podobne rozważania dotyczą także pacjentów z chorobą niedokrwienną serca lub chorobą naczyń mózgowych, u których nadmierny spadek ciśnienia tętniczego może powodować zawał mięśnia serca lub incydent naczyniowo-mózgowy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć na plecach oraz, jeżeli jest to konieczne, podać dożylnie roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie jest przeciwwskazaniem do podania dalszych dawek, co zazwyczaj odbywa się bez trudności, gdy ciśnienie tętnicze zwiększy się po zwiększeniu objętości wewnątrznaczyniowej.

U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, po peryndoprylu może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia krwi. Jest to spodziewany wpływ leku i zwykle nie jest przyczyną przerwania leczenia. Jeśli niedociśnienie tętnicze staje się objawowe, może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem Triveram.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej: Tak jak w przypadku innych leków zawierających inhibitory ACE takie jak peryndopryl, Triveram należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej lub znaczącym zwężeniem zastawki aortalnej, które nie jest zwężeniem dużego stopnia. Stosowanie produktu Triveram jest przeciwwskazane u pacjentów ze znacznym zwężeniem drogi odpływu z lewej komory. Przeszczepienie nerki: Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania peryndoprylu z argininą u pacjentów po świeżym przeszczepieniu nerki. Nadciśnienie naczyniowo-nerkowe: Podczas leczenia inhibitorami ACE pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy zaopatrującej jedyną nerkę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego oraz niewydolności nerek. Leczenie lekami moczopędnymi może stanowić dodatkowy czynnik ryzyka. Zmniejszona czynność nerek może przebiegać z jedynie niewielkimi zmianami stężenia kreatyniny w surowicy, nawet u pacjentów z jednostronnym zwężeniem tętnicy nerkowej. Zaburzenie czynności nerek: Triveram może być stosowany u pacjentów z klirensem kreatyniny ≥ 60 ml/min i nie jest odpowiedni dla pacjentów z klirensem kreatyniny < 60 ml/min (umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności nerek). U takich pacjentów zaleca się indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych składników. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek rutynowe monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny jest częścią prawidłowego postępowania medycznego. U pacjentów z objawową niewydolnością serca, niedociśnienie tętnicze występujące po rozpoczęciu terapii inhibitorami ACE takim jak peryndopryl może prowadzić do dalszego zaburzenia czynności nerek. W takiej sytuacji zgłaszano wystąpienie ostrej niewydolności nerek, zwykle przemijającej. U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej nerki, którzy byli leczeni inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zwykle przemijające po przerwaniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku nadciśnienia nerkowo-naczyniowego istnieje także zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek. U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez uprzedniej choroby naczyń nerkowych obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj nieznaczne i przemijające, zwłaszcza w sytuacjach, kiedy peryndopryl był stosowany jednocześnie z lekiem moczopędnym. Objawy takie z większym prawdopodobieństwem mogą wystąpić u pacjentów z istniejącym zaburzeniem czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego, i (lub) produktu Triveram.

U pacjentów z niewydolnością nerek amlodypina może być stosowana w zwykłych dawkach. Zmiany stężeń amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem zaburzenia czynności nerek. Amlodypiny nie można usunąć za pomocą dializy. Nie badano działania preparatu złożonego Triveram u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Dawki produktu Triveram powinny być takie, aby odpowiadały zalecanym dawkom poszczególnych składników przyjmowanych oddzielnie. Pacjenci poddawani hemodializie: U pacjentów poddawanych dializie z użyciem błon o dużej przepuszczalności (*high-flux*) i leczonych jednocześnie inhibitorem ACE, zgłaszano występowanie reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego typu lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Nadwrażliwość/Obrzęk naczynioruchowy: Rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani u chorych leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem. Obrzęk może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Triveram, a pacjent powinien być obserwowany do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Gdy obrzęk obejmuje tylko twarz i wargi, zaburzenia zazwyczaj ustępują bez leczenia, jednak można zastosować leki przeciwhistaminowe w celu złagodzenia objawów. Obrzęk naczynioruchowy związany z obrzękiem krtani może powodować zgon. W przypadku, gdy obrzęk obejmuje język, głośnię lub krtań, co mogłoby spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować leczenie ratujące życie, czyli podanie adrenaliny i (lub) udrożnienie dróg oddechowych. Pacjent powinien być pod ścisłą opieką lekarską do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów. U pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy niezwiązany z przyjmowaniem inhibitorów ACE, może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia produktem Triveram. Obrzęk jelit był rzadko obserwowany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Pacjenci zgłaszali bóle brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez nudności lub wymiotów); w niektórych przypadkach objawy te nie były poprzedzone obrzękiem twarzy, a aktywność esterazy C-1 była prawidłowa. Obrzęk naczynioruchowy był diagnozowany w oparciu o procedury medyczne obejmujące tomografię komputerową, badanie ultrasonograficzne lub zabieg chirurgiczny. Objawy obrzęku ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej pacjentów leczonych produktem Triveram, u których występuje ból brzucha. Jednoczesne stosowanie peryndoprylu z produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Nie wolno rozpoczynać leczenia produktem złożonym zawierającym sakubitryl i walsartan przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki peryndoprylu. Jeśli terapia produktem złożonym

zawierającym sakubitryl i walsartan jest przerwana, nie wolno rozpoczynać leczenia peryndoprylem przed upływem 36 godzin od podania ostatniej dawki produktu złożonego zawierającego sakubitryl i walsartan. Jednoczesne stosowanie innych inhibitorów obojętnej endopeptydazy (ang. neutral endopeptidase, NEP), np. racekadotrylu, i inhibitorów ACE może także zwiększyć ryzyko obrzęku naczynioruchowego. Zatem, przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami NEP (np. racekadotrylem), u pacjentów leczonych peryndoprylem konieczna jest staranna ocena korzyści i ryzyka. *Jednoczesne stosowanie inhibitorów mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus).* U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniem lub bez zaburzenia oddychania). Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL: Rzadko u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, podczas aferezy lipoprotein (LDL) o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, obserwowano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych unikano przez tymczasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą. Z tego względu produkt Triveram należy tymczasowo odstawić przed każdą aferezą. Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego: U pacjentów przyjmujących produkty zawierające inhibitor ACE takie jak Triveram podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych), występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych samych pacjentów można uniknąć występowania tych reakcji poprzez tymczasowe odstawienie inhibitorów ACE, jakkolwiek reakcje nawracały po nieumyślnym wznowieniu leczenia. Neutropenia/Agranulocytoza/Małopłytkowość/Niedokrwistość: U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE obserwowano neutropenię lub agranulocytozę, małopłytkowość i niedokrwistość. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez żadnych innych powikłań neutropenia występuje rzadko. Szczególnie ostrożnie należy stosować produkt Triveram u pacjentów z kolagenozą naczyń, stosujących leki immunosupresyjne, leczonych allopurynolem lub rokainamidem, lub gdy czynniki te występują jednocześnie, szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano niewydolność nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się ciężkie zakażenia, które w kilku przypadkach były oporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli Triveram jest stosowany u takich pacjentów, zaleca się okresowe badanie liczby krwinek białych, a pacjentów należy poinformować o konieczności zgłaszania każdego objawu zakażenia (np. ból gardła, gorączka). Rasa: Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Produkt Triveram, zawierający inhibitor ACE - peryndopryl, może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszej u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym małej aktywności reninowej osocza. Kaszel: Podczas stosowania inhibitorów ACE obserwowano kaszel. Charakteryzuje się on tym, że jest suchy, uporczywy oraz ustępuje po przerwaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu u pacjentów leczonych produktem Triveram należy rozważyć, czy kaszel nie jest wywołany przez inhibitor ACE.

Zabiegi chirurgiczne/Znieczulenie: U pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu środkami powodującymi niedociśnienie tętnicze, Triveram może blokować powstawanie angiotensyny II wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać na jeden dzień przed zabiegiem chirurgicznym. Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze i rozważa się taki mechanizm, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów. Hiperkaliemia: U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynnikami ryzyka hiperkaliemii są: niewydolność nerek, pogorszona czynność nerek, wiek (powyżej 70 lat), cukrzyca, współistniejące inne czynniki, w szczególności odwodnienie, ostra dekompensacja układu krążenia, kwasica metaboliczna oraz jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np.: spironolakton, eplerenon, triamteren lub amiloryd), suplementy potasu lub zamienniki soli zawierające potas; lub też u pacjentów, którzy przyjmują inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna, kotrimoksazol -zawierający trimetoprim i sulfametoksazol). Zastosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może doprowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować ciężkie, czasami prowadzące do zgonu zaburzenia rytmu serca. Jeżeli jednoczesne stosowanie produktu Triveram i któregokolwiek z wyżej wymienionych środków uważa się za właściwe, zaleca się zachowanie ostrożności oraz częstą kontrolę stężenia potasu w surowicy. Jednoczesne stosowanie z litem: Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu oraz leków zawierających peryndopryl, takich jak Triveram.

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *Renin-Angiotensin-Aldosterone-System*, RAAS): Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu. Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry takie jak czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi należy ściśle monitorować. U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II. Pierwotny aldosteronizm: Na ogół pacjenci z pierwotnym hiperaldosteronizmem nie reagują na leki przeciwnadciśnieniowe działające przez hamowanie układu renina-angiotensyna. Z tego względu nie zaleca się stosowania tego produktu.Substancje pomocnicze: Ze względu na zawartość laktozy, pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub brakiem laktazy nie powinni przyjmować produktu Triveram. Sód: Triveram zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletce, co oznacza, że jest w zasadzie wolny od sodu.

INTERAKCJE*: *Przeciwwskazane:* Aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub z zaburzeniem czynności nerek; Pozaustrojowe metody leczenia; Produkt złożony zawierający sakubitryl i walsartan; Glekaprewir z pibrentaswirem. *Niezalecane:* Silne inhibitory CYP3A4; Jednoczesne terapia inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II; Estramustyna; Lit; Kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol); Leki moczopędne oszczędzające potas (np. triamteren, amiloryd, eplerenon, spironolakton); Sole potasu, Dantrolen (wlew); Grejpfruty lub sok grejpfrutowy, Racekadotryl, Inhibitory mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus). *Szczególna ostrożność:* Induktory CYP3A4; Digoksyna; Ezetymib; Kwas fusydowy; Gemfibrozyl / pochodne kwasu fibrynowego; Inhibitory białek transportowych; Warfaryna; Leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące); Baklofen; Niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy w dawkach ≥ 3 g/dobę); Kolchicyna; Kolestypol; Doustne środki antykoncepcyjne; Gliptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna); Leki działające sympatykomimetycznie; Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/ Leki przeciwpsychotyczne/ Leki znieczulające; Sole złota; atorwastatyna, warfaryna lub cyklosporyna; takrolimus, leki przeciwnadciśnieniowe i leki rozszerzające naczynia krwionośne.

WPŁYW NA CIĄŻĘ I LAKTACJĘ*: Triveram jest przeciwwskazany podczas ciąży i laktacji. **WPŁYW NA PŁODNOŚĆ***: U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia zgłaszano przemijające zmiany biochemiczne w główkach plemników.

WPŁYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN*: Zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn może być zaburzona u pacjentów przyjmujących produkt Triveram. Zaleca się ostrożność, zwłaszcza na początku leczenia.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane po oddzielnym podaniu atorwastatyny, peryndoprylu i amlodypiny to: zapalenie nosa i gardła, nadwrażliwość, hiperglikemia, ból głowy, ból gardła i krtani, krwawienie z nosa, zaparcia, wzdęcie z oddawaniem wiatrów, niestrawność, nudności, biegunka, zmieniona czynność jelit, ból mięśni, ból stawów, ból kończyny, skurcze mięśni, obrzęk stawów, obrzęk kostek, ból pleców, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, palpitacje, uderzenia gorąca, ból brzucha, obrzęk, zmęczenie, parestezje, zaburzenie widzenia, podwójne widzenie, szum uszny, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, wymioty, zaburzenie smaku, wysypka, świąd, astenia.

Podczas leczenia atorwastatyną, peryndoprylem, amlodypiną lub terapii tymi lekami stosowanymi oddzielnie obserwowano następujące działania niepożądane, które zostały uszeregowane zgodnie z klasyfikacją MedDRA, dotyczącą układów i narządów, oraz według następujących częstości występowania:

bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana częstość (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Atorwastatyna: *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*: Często: Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła. *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:* Rzadko: małopłytkowość. *Zaburzenia układu mmunologicznego:* Często: nadwrazliwość. Bardzo rzadko: anafilaksja. *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:* Często: hiperglikemia. Niezbyt często: hipoglikemia, jadłowstręt. *Zaburzenia psychiczne:* Niezbyt często: bezsenność, koszmary senne. *Zaburzenia układu nerwowego*: Często: bóle głowy. Niezbyt często: Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zaburzenie smaku, niedoczulica, niepamięć, parestezje. Rzadko: neuropatia obwodowa. *Zaburzenia oka:* Niezbyt często: zamazane widzenie. Rzadko: Zaburzenie widzenia. *Zaburzenia ucha i błędnika:* Niezbyt często: szum uszny. Bardzo rzadko: Utrata słuchu. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:* Często: bóle gardła i krtani, krwawienie z nosa. *Zaburzenia żołądka i jelit:* Często: nudności, niestrawność, biegunka, zaparcia. Niezbyt często: wymioty, ból w górnej i dolnej części brzucha, zapalenie trzustki, odbijanie się, wzdęcie z odawaniem wiatrów. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*: Niezbyt często: Zapalenie wątroby cytolityczne lub cholestatyczne. Rzadko: cholestaza. Bardzo rzadko: niewydolność wątroby. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* Niezbyt często: wysypka, świąd, pokrzywka, łysienie. Rzadko: Obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona, Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka

Rumień wielopostaciowy. *Zaburzenia mięśniowo–szkieletowe i tkanki łącznej:* często: Obrzęk stawów, Ból kończyny, Ból stawów, Skurcze mięśni, Ból mięśni, Ból pleców. Niezbyt często: Ból szyi, Zmęczenie mięśni. Rzadko: Miopatia, Zapalenie mięśni, Rabdomioliza, Zerwanie mięśnia, Zapalenie ścięgna czasami powikłane zerwaniem ścięgna. Bardzo rzadko: Zespół toczniopodobny. Częstość nieznana: Immunozależna miopatia martwicza. *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:* Bardzo rzadko: ginekomastia. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:* Niezbyt często: Astenia, Zmęczenie, Ból w klatce piersiowej, Złe samopoczucie, Obrzęk obwodowy, Gorączka. *Badania diagnostyczne:* Często: Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi. Niezbyt często: Zwiększenie masy ciała, Obecność krwinek białych w moczu.

Peryndopryl: *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*: Bardzo rzadko: Zapalenie śluzówki nosa *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:* Niezbyt często: eozynofilia*. Bardzo rzadko: małopłytkowość, leukopenia/neutropenia, agranulocytoza lub pancytopenia, Małopłytkowość, Niedokrwistość hemolityczna związana z niedoborem enzymu u pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (G6PDH). *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:* Niezbyt często: hipoglikemia*, hiponatremia*, Hiperkalemia przemijająca po przerwaniu leczenia*. *Zaburzenia psychiczne:* Niezbyt często: zmiany nastroju, zaburzenia snu. Bardzo rzadko: Stan splątania. *Zaburzenia układu nerwowego*: Często: Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, Ból głowy, parestezje, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zaburzenia smaku. Niezbyt często: senność*, omdlenie*. Bardzo rzadko: Udar, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka *Zaburzenia oka:* Często: Zaburzenia widzenia. *Zaburzenia ucha i błędnika:* Często: szum uszny. *Zaburzenia serca:* Niezbyt często: palpitacje*, tachykardia*. Bardzo rzadko: zaburzenia rytmu (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków), dławica piersiowa, zawał mięśnia serca, prawdopodobnie wtórnie do znacznego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z czynnikami ryzyka. *Zaburzenia naczyniowe:* Często: niedociśnienie tętnicze i objawy związane z niedociśnieniem tętniczym. Niezbyt często: zapalenie naczyń krwionośnych*. Częstość nieznana: Objaw Raynauda. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:* Często: kaszel, duszność. Niezbyt często: skurcz oskrzeli. Bardzo rzadko: eozynofilowe zapalenie płuc. *Zaburzenia żołądka i jelit:* Często: nudności, wymioty, ból brzucha, niestrawność, biegunka, zaparcia. Niezbyt często: suchość błony śluzowej jamy ustnej. Bardzo rzadko: zapalenie trzustki. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*: Bardzo rzadko: Zapalenie wątroby cytolityczne lub cholestatyczne. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:* Często: wysypka, świąd. Niezbyt często: Obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło*, pemfigoid*, nadmierne pocenie się. Rzadko: nasilenie łuszczycy*. Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy. *Zaburzenia mięśniowo–szkieletowe i tkanki łącznej:* Często: skurcze mięśni. Niezbyt często: ból stawów*, ból mięśni*. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych:* Niezbyt często: zaburzenie czynności nerek. Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek. *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:* Niezbyt często: zaburzenia erekcji. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:* Często: astenia. Niezbyt często: ból w klatce piersiowej*, złe samopoczucie*, obrzęk obwodowy, gorączka*. *Badania diagnostyczne:* Niezbyt często: zwiększenie stężenia mocznika* i kreatyniny* we krwi. Rzadko: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi. Bardzo rzadko: zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu. *Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach:* niezbyt często: upadki*.

Amlodypina: *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:* Niezbyt często: Zapalenie błony śluzowej nosa. *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:* Bardzo rzadko: leukopenia/neutropenia; małopłytkowość. *Zaburzenia układu immunologicznego:* Bardzo rzadko: nadwrażliwość. *Zaburzenia metabolizmu i odżywiana:* Bardzo rzadko: hiperglikemia. *Zaburzenia psychiczne:* Niezbyt często: bezsenność, zmiany nastroju, depresja. Rzadko: stan splątania. *Zaburzenia układu nerwowego*: Często: senność, bóle głowy. Niezbyt często: drżenie, zaburzenia smaku, omdlenie, niedoczulica, parestezja. Bardzo rzadko: hipertonia, neuropatia obwodowa. Częstość nieznana: Zaburzenie pozapiramidowe (zespół pozapiramidowy). *Zaburzenia oka*: Często: zaburzenia widzenia, Podwójne widzenie. *Zaburzenia ucha i błędnika*: Często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego Niezbyt często: szum uszny. *Zaburzenia serca:* Często: palpitacje. Bardzo rzadko: zawał mięśnia sercowego, prawdopodobnie wtórnie do znacznego niedociśnienia tętniczego u pacjentów z czynnikami ryzyka, Niezbyt często: zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków). *Zaburzenia naczyniowe*: Często: uderzenia gorąca. Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem). Bardzo rzadko: zapalenie naczyń. *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:* Często*:* duszność; Niezbyt często: kaszel. *Zaburzenia żołądka i jelit: Często:* ból w górnej i dolnej części brzucha, nudności, wymioty, niestrawność, zmieniona czynność jelit (w tym biegunka i zaparcia), Niezbyt często: suchość błony śluzowej jamy ustnej. Bardzo rzadko: zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, rozrost dziąseł. *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:* Bardzo rzadko: zapalenie wątroby, żółtaczka. *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*: Niezbyt często: pokrzywka, łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie się, świąd, wysypka, osutka. Bardzo rzadko: Obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zapalenie skóry złuszczające. Reakcja nadwrażliwości na światło. Częstość nieznana: Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:* Często: Obrzęk kostek, skurcze mięśni. Niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców. *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*: Niezbyt często: Zaburzenia mikcji, oddawanie moczu w nocy, częstomocz. *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:* Niezbyt często: zaburzenia erekcji, ginekomastia. *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:* Bardzo często: obrzęk. Często: zmęczenie, astenia. Niezbyt często: ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie. *Badania diagnostyczne*: Niezbyt często: zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała. Bardzo rzadko: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych**.

** Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach.** Zazwyczaj spójne z wystąpieniem cholestazy.*

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA u pacjentów otrzymujących atorwastatynę obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te były zwykle niewielkie, przemijające i niewymagające przerwania terapii. Istotne klinicznie (> 3-krotnej górnej granicy normy) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy wystąpiło u 0,8% pacjentów przyjmujących atorwastatynę. Było ono zależne od dawki atorwastatyny i przemijające u wszystkich pacjentów. Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy powyżej 3-krotnej górnej granicy normy wystąpiło u 2,5% pacjentów przyjmujących atorwastatynę, wyniki te były podobne do wyników otrzymanych w badaniach klinicznych dla innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie aktywności CK powyżej 10-krotnej górnej granicy normy wystąpiło u 0,4% pacjentów leczonych atorwastatyną. W trakcie stosowania niektórych statyn zgłaszano następujące działania niepożądane: zaburzenia funkcji seksualnych; depresja; pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza w czasie długotrwałego leczenia; cukrzyca: częstość wystąpienia będzie zależeć od istnienia lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi, na czcze: ≥ 5,6 mmol/l, BMI>30 kg/m^2, zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie). Po zastosowaniu innych inhibitorów ACE zgłaszano przypadki zespołu niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Zespół SIADH może być uznany jako bardzo rzadkie ale możliwe powikłanie związane z leczeniem inhibitorem ACE, w tym peryndoprylem.

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301, Fax: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

PRZEDAWKOWANIE*. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE*:

Atorwastatyna jest selektywnym, kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA. Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę I w angiotensynę II (inhibitor ACE). Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapniowych należącym do grupy dihydropirydyny (powolny bloker kanału wapniowego lub antagonista jonów wapniowych) i hamuje przezbłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń.

OPAKOWANIE*: 30 tabletek powlekanych w pojemniku z PP, z zakrętką LDPE..

Podmiot odpowiedzialny: Les Laboratoires Servier. 50, rue Carno, 92284 Suresnes cedex, Francja.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Ministra Zdrowia:

Triveram, 10 mg + 5 mg + 5 mg: Pozwolenie nr 22808.

Triveram, 20 mg + 5 mg + 5 mg: Pozwolenie nr 22809.

Triveram, 20 mg + 10 mg + 5 mg: Pozwolenie nr 22810.

Triveram, 20 mg + 10 mg + 10 mg: Pozwolenie nr 22811.

Triveram, 40 mg + 10 mg + 10 mg: Pozwolenie nr 22812.

Produkty lecznicze wydawane na receptę.

Adres korespondencyjny: Servier Polska Sp. z o.o., 01-248 Warszawa, ul. Jana Kazimierza 10,

tel. (22) 594 90 00, fax (22) 594 90 10. Internet: www.servier.pl, e-mail: info@pl.netgrs.com. (31.08.2020).

****Pełna informacja zawarta jest w Charakterystyce Produktu Leczniczego***