

## Να μην χρησιμοποιείται το Triveram στις ακόλουθες περιπτώσεις

- Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε οποιονδήποτε άλλον αναστολέα του ΜΕΑ ή παράγωγα διωδροπυριδίνης ή στατίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος
- Ενεργή ηπατική νόσος ή ανεξήγητες επίμονες αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού, που υπερβαίνουν 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο,
- Κατά την κύηση, κατά τη γαλουχία και σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν χρησιμοποιούν κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα
- Ταυτόχρονη χρήση με τα αντιϊικά προϊόντα για την ηπατίτιδα C γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη
- Σοβαρή υπόταση,
- Καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης καρδιογενούς καταπληξίας),
- Απόφραξη της ροής εξώθησης της αριστερής κοιλίας (π.χ. υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια και υψηλού βαθμού αορτική στένωση),
- Αιμοδυναμικά ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος (οίδημα Quincke) που συνδέεται με προηγούμενη αγωγή με αναστολέα του ΜΕΑ,
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα,
- Ταυτόχρονη χρήση με προϊόντα αλσικιρένης, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική ανεπάρκεια ( $ΡΣΔ < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ),
- Ταυτόχρονη χρήση με σακουμιπρίλη/βαλσαρτάνη.
- Εξωσωματικές αγωγές που οδηγούν σε επαφή του αίματος με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες,
- Σημαντική αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας ενός μονήρους λειτουργούντος νεφρού.

## Ποιοι είναι οι σημαντικοί εντοπισμένοι κίνδυνοι και οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εκδηλωθούν με το Triveram

### Υπόταση

- Είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς που έχουν μειωμένο όγκο αίματος (π.χ. λόγω διουρητικής αγωγής, διαιτητικού περιορισμού του άλατος, αιμοκάθαρσης, διάρροιας ή εμέτου), ή σε αυτούς που έχουν σοβαρή υπέρταση εξαρτώμενη από τη ρενίνη .
- Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για συμπτωματική υπόταση, με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια (με ή χωρίς νεφρική ανεπάρκεια), με ισχαιμία του μυοκαρδίου ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο, αρτηριακή υπέρταση, πρέπει να παρακολουθούνται στενά η νεφρική λειτουργία και το κάλιο του αίματος.
- Συχνότητα: συχνά ( $\geq 1/100$  έως  $<1/10$ )

### Ηπατίτιδα επαγόμενη από φάρμακα

- Ηπατική ανεπάρκεια: σπάνια, οι αναστολείς του ΜΕΑ έχουν συνδεθεί με ένα σύνδρομο που ξεκινά με χολοστατικό ίκτερο και εξελίσσεται σε κεραυνοβόλο ηπατική νέκρωση και (ενίοτε) θάνατο. Η αγωγή πρέπει να διακοπεί εάν εκδηλωθεί ίκτερος ή έντονες αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων. Ηπατική δυσλειτουργία: σε περίπτωση ηπατικής δυσλειτουργίας απαιτείται σταδιακή τιτλοποίηση της δόσης και προσεκτική παρακολούθηση.
- Το Triveram αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργή ηπατική νόσο ή ανεξήγητες επίμονες αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού, που ξεπερνούν κατά 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο.
- Το Triveram πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική διαταραχή και σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες αλκοόλ ή/και έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου. Εάν απαιτείται αλλαγή της δοσολογίας, η τιτλοποίηση πρέπει να γίνεται με τα συστατικά ξεχωριστά.
- Συχνότητα: όχι συχνά ( $\geq 1/1.000$  έως  $<1/100$ ).

### Υπερκαλιαιμία

- Παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση υπερκαλιαιμίας: νεφρική ανεπάρκεια, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ηλικία ( $> 70$  ετών), σακχαρώδης διαβήτης και άλλα συμβάματα, ιδιαίτερα αφυδάτωση, οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση και ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών (π.χ. σπιρονολακτόνη, επλερενόνη, τριαμετερόνη ή αμιλορίδη), συμπληρωμάτων καλίου ή υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο ή αφορούν τους ασθενείς που παίρνουν άλλα φάρμακα τα

οποία σχετίζονται με αυξήσεις του καλίου του ορού (π.χ. ηπαρίνη, κοτριμοξαζόλη γνωστή επίσης και ως τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη).

- Εάν η ταυτόχρονη χρήση περινδοπρίλης και κάποιου από τους προαναφερθέντες παράγοντες κρίνεται απαραίτητη, πρέπει να γίνεται με προσοχή και τακτική παρακολούθηση του καλίου του ορού.
- Συχνότητα: όχι συχνά ( $\geq 1/1.000$  έως  $<1/100$ ).

#### **Ουδετεροπενία/Ακοκκιοκυτταραιμία/Θρομβοπενία**

- Η περινδοπρίλη πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από αγγειακή νόσο του κολλαγόνου, που ακολουθούν ανοσοκατασταλτική αγωγή, αγωγή με αλλοπουρινόλη ή προκαΐναμίδη ή συνδυασμό αυτών των παραγόντων επιπλοκής, ιδίως εάν προϋπάρχει βλάβη στη νεφρική λειτουργία. Εάν χρησιμοποιηθεί η περινδοπρίλη σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του αριθμού των λευκοκυττάρων και πρέπει να δίνεται οδηγία στους ασθενείς να αναφέρουν οποιαδήποτε ένδειξη μόλυνσης (π.χ. πονόλαιμος, πυρετός).
- Θρομβοπενία: Συχνότητα: σπάνια ( $\geq 1/10.000$  έως  $<1/1.000$ ).
- Ουδετεροπενία/Ακοκκιοκυτταραιμία: Συχνότητα: πολύ σπάνια ( $<1/10.000$ ).

#### **Αγγειοοίδημα/ Υπερευαισθησία**

- Αγγειοοίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, των βλεννογόνων, της γλώσσας, της γλωττίδας ή/και του λάρυγγα έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της περινδοπρίλης.
- Σε αυτές τις περιπτώσεις, το Triveram πρέπει να διακόπτεται άμεσα και να αρχίζει η κατάλληλη παρακολούθηση, η οποία θα συνεχίζεται μέχρι να επέλθει πλήρης αποκατάσταση των συμπτωμάτων. Στις περιπτώσεις εκείνες όπου το οίδημα περιοριζόταν στο πρόσωπο και τα χείλη, υπήρξε γενικώς αποκατάσταση του προβλήματος χωρίς αγωγή, μολονότι τα αντισταμινικά έχουν φανεί χρήσιμα στην ανακούφιση των συμπτωμάτων.
- Αγγειοοίδημα που συνδέεται με οίδημα του λάρυγγα μπορεί να είναι θανατηφόρο.
- Όταν υπάρχει συμμετοχή της γλώσσας, της γλωττίδας ή του λάρυγγα, με πιθανότητα απόφραξης των αεροφόρων οδών, πρέπει να χορηγείται άμεσα θεραπεία επείγουσας αντιμετώπισης. Αυτή μπορεί να περιλαμβάνει τη χορήγηση αδρεναλίνης ή/και τη διατήρηση ανοιχτών αεροφόρων οδών.
- Οι ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος, που δεν σχετίζεται με αγωγή με αναστολέα του ΜΕΑ, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αγγειοοιδήματος, όταν λαμβάνουν αναστολέα του ΜΕΑ.
- Λόγω του αυξημένου κινδύνου για αγγειοοίδημα δεν πρέπει να ξεκινά η αγωγή με σακουμπιτρίλη /βαλσαρτάνη, μέχρι 36 ώρες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης της αγωγής με περινδοπρίλη. Η αγωγή με περινδοπρίλη δεν πρέπει να ξεκινήσει μέχρι 36 ώρες από την τελευταία δόση της σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης. Η ταυτόχρονη χρήση των άλλων αναστολέων ουδέτερης ενδοπεπτιδάσης (NEP) (π.χ. ρασεκαντοπρίλη) και αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αγγειοοιδήματος.
- Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμσιρόλιμους) μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αγγειοοίδημα.
- Συχνότητα: όχι συχνά ( $\geq 1/1.000$  έως  $<1/100$ ).

#### **Μυοπάθεια/ Ραβδομύλυση**

- Η ατορβαστατίνη, όπως και άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, μπορεί, σε σπάνιες περιπτώσεις, να επιδράσει στους σκελετικούς μύες και να προκαλέσει μυαλγία, μυοσίτιδα και μυοπάθεια που μπορεί να εξελιχθεί σε ραβδομύλυση, μία εν δυνάμει απειλητική για τη ζωή κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από σημαντικά αυξημένα επίπεδα της κινάσης της κρεατίνης (CK) ( $> 10$ πλάσια των ΑΦΤ), μυοσφαιριναιμία και μυοσφαιρινουρία, που μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια. Το Triveram πρέπει να διακόπτεται αμέσως εάν συμβεί κλινικά σημαντική αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης ( $> 10$ πλάσια των ΑΦΤ), ή εάν διαγνωστεί ή υπάρχει υποψία ραβδομύλυσης.
- Ταυτόχρονη αγωγή: απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν το Triveram χορηγείται με συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα όπως ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 ή πρωτεΐνες μεταφοράς. Το Triveram δεν πρέπει να συγχορηγείται με συστηματικά χορηγούμενα παρασκευάσματα φουσιδικού οξέος ή εντός 7 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Ανθεωρείται απαραίτητη, η αγωγή με Triveram πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής με φουσιδικό οξύ
- Συχνότητα: σπάνια ( $\geq 1/10.000$  έως  $<1/1.000$ ).

### **Εμβρυοτοξικότητα/ Χορήγηση κατά τη διάρκεια της κύησης**

- Το Triveram αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας.
- Αναστρέψιμες βιοχημικές αλλαγές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων έχουν αναφερθεί σε κάποιους ασθενείς που λάμβαναν ως αγωγή αναστολείς διαύλων ασβεστίου.

### **Νέα εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη**

- Κάποια στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι στατίνες, ως κατηγορία, αυξάνουν τη γλυκόζη του αίματος και ότι, σε ορισμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου για μελλοντική εκδήλωση διαβήτη, μπορεί να προκαλέσουν επίπεδα υπεργλυκαιμίας όπου να απαιτείται η τυπική αγωγή για τον διαβήτη.
- Οι ασθενείς με κίνδυνο (γλυκόζη νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/L, ΔΜΣ > 30kg/m<sup>2</sup>, αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση) πρέπει να παρακολουθούνται τόσο κλινικά, όσο και βιοχημικά.
- Σε διαβητικούς ασθενείς που λαμβάνουν αντιδιαβητικά δισκία ή ινσουλίνη, πρέπει να παρακολουθείται στενά η γλυκαιμική ρύθμιση κατά τον πρώτο μήνα αγωγής με φάρμακα που περιέχουν αναστολέα του ΜΕΑ, όπως το Triveram.
- Συχνότητα: συχνά (≥ 1/100 έως <1/10).

Οι άλλες πολύ συχνές και συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του Triveram είναι: οίδημα, ρινοφαρυγγίτιδα, υπερευαισθησία, υπνηλία, ζαλάδα, κεφαλαλγία, δυσγευσία, παραισθησία, ίλιγγος, ανεπάρκεια, διπλωπία, εμβοές, αίσθημα παλμών, έξαψη, επίσταξη, βήχας, δύσπνοια, ναυτία, έμετος, άλγος άνω και κάτω κοιλιακής χώρας, δυσπεψία, διάρροια, μεταβολές στις συνήθειες του εντέρου, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, εξάνθημα, κνησμός, οίδημα των αρθρώσεων, οίδημα των σφυρών, άλγος στα άκρα, αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, μυαλγία, οσφυαλγία, εξασθένιση, κόπωση, περιφερικό οίδημα, μη φυσιολογικές τιμές δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας, αύξηση κρεατινικής κινάσης του αίματος.

### **Ποιες είναι οι άλλες προειδοποιήσεις ή προφυλάξεις που συνδέονται με τη χορήγηση του Triveram**

- **Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά**
  - την αφαίρεση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) με θειική δεξτράνη: σπάνια οι ασθενείς εμφάνισαν απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις, προσωρινή διακοπή της αγωγής πριν από τις εξετάσεις.
  - τη διάρκεια αγωγής απευαισθητοποίησης (π.χ. δηλητήριο υμενοπτέρων): προσωρινή διακοπή της αγωγής πριν από τις εξετάσεις. Αυτές οι αντιδράσεις επανεμφανίστηκαν όταν χορηγήθηκαν ξανά εκ παραδρομής.
- **Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ):** η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλσικιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης δεν συνιστάται. Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια. Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.
- **Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός:** δεν συνιστάται η χρήση του σε ασθενείς με πρωτοπαθή υπεραλδοστερονισμό (δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν μέσω αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης).
- **Στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας:** πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας ή σημαντική αορτική στένωση που δεν είναι υψηλού βαθμού. Η χρήση του αντενδείκνυται σε ασθενείς με σημαντική απόφραξη της ροής εξώθησης της αριστερής κοιλίας.
- **Δράσεις στο ήπαρ:** θα πρέπει να γίνεται περιοδικά έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας και σε περίπτωση αύξησης των επιπέδων των τρανσαμινασών, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται έως την επίλυση του προβλήματος. Η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται εάν εμφανιστεί ίκτερος ή κλινικά σημαντικές (3 φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού) σε ασθενείς με ενεργή ηπατική νόσο. Να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, που καταναλώνουν αλκοόλ ή/και έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου.

- **Νεφρική διαταραχή: παρακολούθηση του καλίου και της κρεατινίνης:** σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min συνιστάται εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης με κάθε ένα από τα συστατικά χωριστά. Σε ασθενείς με νεφρική αρτηριακή στένωση, μπορεί να αυξηθεί η ουρία του αίματος και η κρεατινίνη, ενώ με νεφραγγειακή υπέρταση υπάρχει ο κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας.
- **Φυλή:** Οι αναστολείς του ΜΕΑ μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί στη μείωση της αρτηριακής πίεσης και να προκαλούν αγγειοοίδημα σε μαύρους ασθενείς σε υψηλότερο ποσοστό απ' ό,τι σε ασθενείς που δεν είναι μαύροι.
- **Επίδραση στους σκελετικούς μύες:** σε περίπτωση αύξησης των επιπέδων CK (>10 x ULN), ή εάν υπάρχει υποψία ραβδομυόλυσης η αγωγή θα πρέπει να σταματήσει. Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν διαταραχές στην καθημερινότητα, ακόμα κι αν τα επίπεδα CK είναι αυξημένα σε  $\leq 5 \times$  ΑΦΤ, πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της αγωγής.
- **Διάμεση πνευμονοπάθεια:** η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται.
- **Καρδιακή ανεπάρκεια:** πρέπει να χορηγείται με προσοχή
- **Ασθενείς σε αιμοκάθαρση:** πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να χρησιμοποιούν διαφορετικού τύπου μεμβράνη αιμοκάθαρσης ή διαφορετικής κατηγορίας αντιυπερτασικό παράγοντα.
- **Βήχας:** μη παραγωγικός
- **Μεταμόσχευση νεφρού:** Δεν υπάρχει εμπειρία αναφορικά σε ασθενείς που έχουν πρόσφατα υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού.
- **Νεφραγγειακή υπέρταση:** Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας ενός μονήρους λειτουργούντος νεφρού. Η αγωγή με διουρητικά μπορεί να είναι ενισχυτικός παράγοντας. Η απώλεια της νεφρικής λειτουργίας είναι πιθανόν να εμφανιστεί (ελάχιστες μεταβολές στην κρεατινίνη ορού) ακόμα και σε ασθενείς με μονόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας.
- **Χειρουργική/Αναισθησία:** η αγωγή πρέπει να διακόπτεται μία ημέρα πριν την εγχείρηση.
- **Λίθιο/ Καλιοσυντηρητικά διουρητικά/ υποκατάστατα καλίου/ δαντρολένη:** δεν συνιστώνται.
- **Δυσανεξία στη γαλακτόζη/ δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης/ ανεπάρκεια στη λακτάση τύπου Lapp:** δεν πρέπει να λαμβάνεται.
- **Νάτριο:** ουσιαστικά «ελεύθερο Νατρίου»

*Για τις πλήρεις πληροφορίες, παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.*