

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Lipertance 20 mg/5 mg/5 mg filmom obložene tablete
Lipertance 20 mg/10 mg/5 mg filmom obložene tablete
Lipertance 20 mg/10 mg/10 mg filmom obložene tablete
Lipertance 40 mg/10 mg/10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lipertance 20 mg/5 mg/5 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 21,64 mg atorvastatinkalcij trihidrata što odgovara 20 mg atorvastatina, 5 mg perindoprilarginina što odgovara 3,40 mg perindoprila i 6,94 mg amlodipinbesilata što odgovara 5 mg amlodipina.

Lipertance 20 mg/10 mg/5 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 21,64 mg atorvastatinkalcij trihidrata što odgovara 20 mg atorvastatina, 10 mg perindoprilarginina što odgovara 6,79 mg perindoprila i 6,94 mg amlodipinbesilata što odgovara 5 mg amlodipina.

Lipertance 20 mg/10 mg/10 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 21,64 mg atorvastatinkalcij trihidrata što odgovara 20 mg atorvastatina, 10 mg perindoprilarginina što odgovara 6,79 mg perindoprila i 13,87 mg amlodipinbesilata što odgovara 10 mg amlodipina.

Lipertance 40 mg/10 mg/10 mg: Jedna filmom obložena tableta sadrži 43,28 mg atorvastatinkalcij trihidrata što odgovara 40 mg atorvastatina, 10 mg perindoprilarginina što odgovara 6,79 mg perindoprila i 13,87 mg amlodipinbesilata što odgovara 10 mg amlodipina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: laktoza hidrat 54,92 mg (sadrži 52,17 mg laktoze) u Lipertanceu 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/5 mg i 20 mg/10 mg/10 mg i 109,84 mg (sadrži 104,35 mg laktoze) u Lipertanceu 40 mg/10 mg/10 mg.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Lipertance 20 mg/5 mg/5 mg: Žuta, okrugla, filmom obložena tableta promjera 8,8 mm, polumjera zakrivljenosti 32 mm, s utisnutim "2" na jednoj strani i "☞" na drugoj strani.

Lipertance 20 mg/10 mg/5 mg: Žuta, četvrtasta, filmom obložena tableta, dužine stranica 9 mm, polumjera zakrivljenosti 16 mm, s utisnutim "3" na jednoj strani i "☞" na drugoj strani.

Lipertance 20 mg/10 mg/10 mg: Žuta, duguljasta, filmom obložena tableta, 12,7 mm duga i 6,35 mm široka, s utisnutim "4" na jednoj strani i "☞" na drugoj strani.

Lipertance 40 mg/10 mg/10 mg: Žuta, duguljasta, filmom obložena tableta 16 mm duga i 8 mm široka, s utisnutim "5" na jednoj strani i "☞" na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lipertance je indiciran za liječenje esencijalne hipertenzije i/ili stabilne koronarne arterijske bolesti, s pridruženom primarnom hiperkolesterolemijom ili miješanom hiperlipidemijom kao zamjenska terapija u odraslih čija je bolest već dobro kontrolirana s istodobnom primjenom atorvastatina, perindoprila i amlodipina u istim dozama kao u fiksnoj kombinaciji, ali kao zasebni lijekovi.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Uobičajena doza je jedna tableta jedanput na dan.

Fiksna kombinacija doza lijeka nije prikladna za započinjanje terapije.

Ako je potrebna promjena doziranja, titriranje treba provesti s pojedinačnim komponentama.

Istodobna primjena s drugim lijekovima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)

U bolesnika koji za liječenje hepatitisa C uzimaju antivirusne lijekove koji sadrže elbasvir/grazoprevir ili letermovir za profilaksu kod citomegalovirusnih infekcija istodobno s Lipertanceom, doza atorvastatina u Lipertance ne smije biti viša od 20 mg dnevno.

Primjena Lipertancea se ne preporučuje u bolesnika koji uzimaju letermovir istodobno s ciklosporinom

Oštećenje funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4)

Lipertance se može primijeniti u bolesnika s klirensom kreatinina ≥ 60 ml/min, ali nije prikladan za bolesnike s klirensom kreatinina < 60 ml/min. U ovih bolesnika, preporuča se individualna titracija doze svake pojedine komponente.

Starije osobe (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2)

Starije osobe se mogu liječiti Lipertanceom u skladu s funkcijom bubrega.

Oštećenje funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2)

Lipertance se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Lipertance je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolešću jetre.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost primjene Lipertancea u djece i adolescenata nisu utvrđene. Podaci nisu dostupni. Shodno tome, ne preporučuje se primjena u djece i adolescenata.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Tableta Lipertancea mora se uzimati jedanput na dan, ujutro prije jela.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili na bilo koji ACE inhibitor, derivat dihidropiridina ili statin ili na neku od pomoćnih tvari lijeka navedenih u dijelu 6.1;
- aktivna bolest jetre ili neobjašnjiv trajni porast serumskih transaminaza, koje premašuje vrijednosti tri puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti;
- tijekom trudnoće i dojenja i kod žena generativne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju (vidjeti dio 4.6);
- istodobna primjena s glekaprevirom/pibrentasvirom, antivirusnim lijekovima protiv hepatitisa C;
- teška hipotenzija;
- šok (uključujući kardiogeni šok);
- opstrukcija izlaznog trakta lijeve klijetke (npr. hipertrofična opstruktivna kardiomiopatija i aortna stenoza);
- hemodinamički nestabilno zatajivanje srca nakon akutnog infarkta miokarda;
- povijest pojave angioedema (Quinkeov edem) povezanog s prethodnom terapijom ACE inhibitorima (vidjeti dio 4.4);
- hereditarni ili idiopatski angioedem;
- istodobna primjena s aliskirenom u bolesnika s dijabetesom ili oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 60$ ml/min/1,73 m²) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1);

- istodobna primjena sa sakubitriplom/valsartanom. Primjena Lipertancea se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze sakubitрила/valsartana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5);
- izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama (vidjeti dio 4.5),
- značajna bilateralna stenoza bubrežne arterije ili stenoza bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi povezani s primjenom atorvastatina, perindoprila i amlodipina primjenjivi su na primjenu Lipertancea

Oštećenje jetre:

Zbog prisutnosti atorvastatina kao djelatne tvari u Lipertanceu, povremeno se moraju provesti pretrage funkcije jetre. Kod bolesnika kod kojih se pojavi bilo kakav znak ili simptom koji bi upućivao na oštećenje funkcije jetre, treba odmah učiniti laboratorijske testove. Bolesnike kod kojih porastu vrijednosti transaminaza treba pratiti sve dok se vrijednosti ne vrate na normalne razine. Ukoliko povećanje vrijednosti transaminaza koje premašuje vrijednosti tri puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti potraje, preporučuje se smanjiti dozu atorvastatina koristeći pojedinačne komponente ili prekinuti liječenje atorvastatinom (vidjeti dio 4.8).

U rijetkim je slučajevima primjena ACE inhibitora bila povezana s pojavom sindroma koji započinje kolestatskom žuticom i napreduje do fulminantne nekroze jetre i (katkada) smrti. Mehanizam nastanka ovog sindroma nije utvrđen. Bolesnici koji primaju Lipertance i razviju žuticu ili im se znatno povise vrijednosti jetrenih enzima trebaju prekinuti uzimanje Lipertancea te ih se treba odgovarajuće medicinski pratiti (vidjeti dio 4.8).

Poluvrijeme eliminacije amlodipina je produljeno i vrijednosti AUC-a su veće u bolesnika sa oštećenom funkcijom jetre, te još nisu utvrđene preporuke za doziranje. Stoga pažljivo praćenje može biti potrebno u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre koji uzimaju Lipertance.

Uzimajući u obzir učinak atorvastatina, perindoprila i amlodipina, Lipertance je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolešću jetre ili s ustrajnim, neobjašnjivim povišenjem razine transaminaza koje premašuje vrijednosti tri puta veće od gornje granice normalnih vrijednosti. Lipertance se treba primijeniti uz oprez u bolesnika s oštećenjem jetre i u bolesnika koji konzumiraju značajne količine alkohola i/ili imaju u svojoj anamnezi bolest jetre. Ukoliko je potrebno prilagoditi dozu lijeka, titraciju je potrebno provesti pojedinačnim komponentama.

Djelovanje na skeletne mišiće:

Atorvastatin, kao i drugi inhibitori HMG-KoA reduktaze mogu u rijetkim slučajevima djelovati na skeletne mišiće uzrokujući mijalgiju, miozitis i miopatiju koja može progredirati do rabdomiolize, potencijalno po život opasnog stanja karakteriziranog značajno povišenom koncentracijom kreatin kinaze (> 10 puta višom od gornje granice normale), mioglobinemijom i mioglobinurijom koje mogu dovesti do zatajenja bubrega.

Tijekom ili nakon liječenja nekim statinima vrlo rijetko je prijavljena imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (IMNM, eng. *immune-mediated necrotising myopathy*). IMNM je klinički karakterizirana perzistentnom slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze u serumu koje se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom, pozitivnim protutijelima na HMG CoA reduktazu i poboljšanju s imunosupresivima.

Mjerenje kreatin kinaze:

Kreatin kinazu (eng. *creatine kinase*, CK) ne smije se mjeriti nakon intenzivne fizičke aktivnosti, ili u prisutnosti bilo kojeg drugog uzroka povećanja CK, jer je tad interpretacija vrijednosti otežana. Ako je početna vrijednost CK značajno povećana (> 5 puta više od gornje granice normale), mjerenje se treba ponoviti unutar 5 do 7 dana kako bi se potvrdili rezultati.

Prije liječenja:

Atorvastatin se propisuje s oprezom u bolesnika s povećanim rizikom za rabdomiolizu. U sljedećim situacijama potrebno je odrediti vrijednosti CK prije započinjanja liječenja statinom:

- oštećenje funkcije bubrega
- hipotireoidizam
- mišićni poremećaji u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi
- mišićna toksičnost uzrokovana statinom ili fibratom u prošlosti
- prijašnje jetrene bolesti i/ili konzumacija većih količina alkohola
- u starijih osoba (starijih od 70 godina), treba razmotriti neophodnost takvih mjera zbog prisutnosti drugih predisponirajućih čimbenika za nastanak rabdomiolize
- slučajevi u kojima može doći do porasta razine atorvastatina u plazmi, kao što su interakcije (vidjeti dio 4.5) te primjena u posebnim populacijama, uključujući i genetske subpopulacije (vidjeti dio 5.2)

U takvim je situacijama potrebno procijeniti rizik liječenja naspram moguće koristi, a također se preporučuje kliničko praćenje.

Ukoliko je početna vrijednost CK značajno povišena (> 5 puta više od gornje granice normale) ne smije se započeti liječenje.

Tijekom liječenja:

- Bolesnike treba uputiti da hitno prijave mišićnu bol, grčeve ili slabost, pogotovo ako su udruženi s malaksalošću ili vrućicom.
- Ako se takvi simptomi pojave dok bolesnik uzima Lipertance, potrebno je izmjeriti vrijednost CK. Ukoliko se pokaže da su vrijednosti značajno povišene (> 5 puta više od gornje granice normale), liječenje treba prekinuti.
- Ako su mišićni simptomi teški i uzrokuju svakodnevnu nelagodu, čak i ako su vrijednosti CK povišene ≤ 5 puta više od gornje granice normale, treba razmisliti o prekidu liječenja.
- Ako se simptomi povuku i CK vrijednosti vrate na normalu, može se razmotriti ponovno liječenje s atorvastatinom ili liječenje s drugim statinom u najnižoj dozi, ali uz strogi nadzor.
- Terapija Lipertanceom mora se prekinuti, ako se klinički značajno povisi razina CK (> 10 puta više od gornje granice normale) ili ako je dijagnosticirana rabdomioliza, odnosno ako se na nju sumnja.

Istodobna primjena s drugim lijekovima:

Zbog prisutnosti atorvastatina, rizik za nastanak rabdomiolize se povećava kada se Lipertance primjenjuje istodobno s nekim lijekovima koji mogu povećati koncentraciju atorvastatina u plazmi kao što su jaki inhibitori CYP3A4 ili transportni proteini (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, letermovir te inhibitori HIV proteaze, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, itd.). Također, istodobnom primjenom gemfibrozila i drugih derivata fibratne kiseline, antivirusnih lijekova za liječenje hepatitisa C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina ili ezetimiba, može doći do povećanog rizika za pojavu miopatije. Stoga, ako je moguće, umjesto navedenih lijekova treba razmotriti primjenu drugih lijekova kod kojih ne dolazi do interakcija.

Rizik od miopatije i/ili rabdomiolize može biti povećan kod istodobne primjene inhibitora HMG-CoA reduktaze (npr. atorvastatina) i daptomicina (vidjeti dio 4.5). Potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene Lipertancea u bolesnika koji uzimaju daptomicin, osim ako su koristi istodobne primjene veće od rizika. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, razine CK-a treba mjeriti 2-3 puta tjedno, a bolesnike treba pomno pratiti kako bi se uočili bilo koji znakovi ili simptomi koji bi mogli upućivati na miopatiju.

U slučajevima kada je istodobna primjena ovih lijekova i Lipertancea neophodna, treba pažljivo odvagati koristi i rizike takve terapije. Ako bolesnici uzimaju lijekove koji povećavaju koncentraciju atorvastatina u plazmi, preporuča se titraciju na nižu dozu provesti pojedinačnim komponentama. U slučaju jakih inhibitora CYP3A4, treba razmotriti primjenu niže početne doze atorvastatina te se preporuča odgovarajući klinički nadzor tih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Zbog djelatne tvari atorvastatina, Lipertance se ne smije istodobno uzimati s formulacijama fusidatne kiseline za sistemsku primjenu ili unutar 7 dana od prekida liječenja fusidatnom kiselinom. U

bolesnika u kojih se primjena formulacija fusidatne kiseline za sistemsku primjenu smatra neophodnom, liječenje statinom se mora prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući one sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su istodobno uzimali fusidatnu kiselinu i statine (vidjeti dio 4.5). Bolesnika je potrebno savjetovati da odmah zatraži liječničku pomoć ako primijeti simptome poput slabosti, osjetljivosti ili boli u mišićima. Liječenje statinima se može ponovo započeti 7 dana nakon primjene posljednje doze fusidatne kiseline.

U iznimnim okolnostima, kada je potrebna produžena primjena formulacije fusidatne kiseline za sistemsku primjenu, npr. za liječenje teških infekcija, istodobnu primjenu lijeka Lipertance i fusidatne kiseline treba razmatrati pojedinačno, od slučaja do slučaja i pod strogim liječničkim nadzorom.

Miastenija gravis, okularnu miasteniju

U nekoliko je slučajeva zabilježeno da statini induciraju *de novo* ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8). Primjenu lijeka Lipertance potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

Intersticijska bolest pluća:

Zabilježeni su pojedinačni slučajevi intersticijske bolesti pluća pri primjeni nekih statina, posebice pri dugotrajnoj primjeni (vidjeti dio 4.8). Simptomi mogu uključivati: dispneju, neproduktivni kašalj, pogoršanje općeg zdravstvenog stanja (umor, gubitak tjelesne težine, vrućica). Ukoliko se pojavi sumnja na intersticijsku bolest pluća, potrebno je prekinuti liječenje Lipertanceom.

Dijabetes mellitus:

Postoje dokazi da statini, kao klasa, povišuju razinu glukoze u krvi te u nekih bolesnika, s visokim rizikom za razvoj dijabetesa, mogu dovesti do razine hiperglikemije za koju je primjerena formalna dijabetička skrb. Doduše, s obzirom da smanjenje vaskularnog rizika zbog primjene statina prevladava ovaj rizik, ne bi smio biti razlogom prekida liječenja Lipertanceom. Bolesnici s povišenim rizikom (glukoza natašte 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija) trebaju biti pod kliničkim i biokemijskim promatranjem sukladno nacionalnim smjernicama tijekom liječenja Lipertanceom.

Glikemijske razine treba pažljivo pratiti u dijabetičara koji su prethodno liječeni oralnim antidijabeticima ili inzulinom tijekom prvog mjeseca liječenja Lipertanceom (vidjeti dio 4.5).

Zatajenje srca:

Lipertance se mora primijeniti s oprezom u liječenju bolesnika sa zatajenjem srca. U dugotrajnom placebo kontroliranom ispitivanju u koje su bili uključeni bolesnici s teškim zatajivanjem srca (NYHA stupanj III i IV) prijavljena incidencija pulmonalnog edema bila je viša u skupini liječenoj amlodipinom nego u skupini s placebom (vidjeti dio 5.1). Lijekovi koji sadrže antagoniste kalcijevih kanala, uključujući i amlodipin, moraju se primijeniti s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, budući da mogu povećati rizik budućih kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

Hipotenzija:

ACE inhibitori, poput perindoprila, mogu uzrokovati sniženje krvnog tlaka. Simptomatska hipotenzija se rijetko javlja u bolesnika s nekomplikiranom hipertenzijom, vjerojatnija je u bolesnika s nedostatnim volumenom, npr. zbog liječenja diureticima, zbog ograničenog unosa soli hranom, dijalize, proljeva ili povraćanja, te u bolesnika s teškom hipertenzijom ovisnom o reninu (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8). Simptomatska hipotenzija uočena je i u bolesnika sa simptomatskim zatajenjem srca, uz istodobnu bubrežnu insuficijenciju ili bez nje. Njena je pojava vjerojatnija u bolesnika s težim stupnjevima zatajenja srca, koji uzimaju visoke doze diuretika Henleove petlje i u kojih postoji hiponatrijemija ili oštećenje funkcije bubrega. U bolesnika s povećanim rizikom od simptomatske hipotenzije, treba pomno pratiti početak liječenja i prilagodbu doze (vidjeti dio 4.8). Slično vrijedi i za bolesnike s ishemijskom bolešću srca i za one s cerebrovaskularnim inzultom, u kojih bi zbog pretjeranog sniženja krvnog tlaka mogao nastupiti infarkt miokarda ili cerebrovaskularni događaj.

Nastupi li hipotenzija, bolesnika treba staviti u ležeći položaj i, ako je potrebno, dati mu 0,9%-tnu otopinu natrijeva klorida (9 mg/ml) intravenskom infuzijom. Prolazni hipotenzivni odgovor nije kontraindikacija za

uzimanje idućih doza, pri čijoj primjeni obično nema poteškoća jednom kada se tlak povisi, nakon povećanja volumena.

U nekih bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca i normalnim ili niskim krvnim tlakom, sistemski se krvni tlak može dodatno sniziti uz primjenu perindopрила. Ovaj učinak je očekivan i liječenje zbog toga obično ne treba prekidati. Postane li hipotenzija simptomatska, možda će biti potrebno smanjenje doze ili prekid liječenja Lipertanceom.

Stenoza aortnog ili mitralnog zaliska:

Kao i sa svakim drugim lijekom koji sadrži ACE inhibitor, poput perindopрила, tako i Lipertance treba oprezno davati bolesnicima sa stenozom mitralnog zaliska ili aortnom stenozom koji nije visokog stupnja. Primjena Lipertancea je kontraindicirana u bolesnika s opstrukcijom istjecanja krvi iz lijeve klijetke (vidjeti dio 4.3).

Presadivanje bubrega:

Nema iskustava s primjenom perindoprilarginina u bolesnika s nedavno presađenim bubregom.

Renovaskularna hipertenzija:

U nekih bolesnika s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije u jednom funkcionalnom bubregu, pri liječenju ACE inhibitorima uočen je povećan rizik nastanka hipotenzije i insuficijencije bubrega (vidjeti dio 4.3). Primjena diuretika može biti dodatni čimbenik rizika. Gubitak funkcije bubrega se može pojaviti uz male promjene kreatinina u serumu čak i kod bolesnika s jednostranom stenozom bubrežne arterije.

Oslabljena funkcija bubrega:

Lipertance se može primjenjivati u bolesnika s klirensom kreatinina ≥ 60 ml/min, a nije prikladan za bolesnike s klirensom kreatinina < 60 ml/min (umjereno do teško oštećenje bubrega). U ovih pacijenata preporučuje se individualna titracija doze s pojedinačnim komponentama. U tih bolesnika rutinsko praćenje razine kalija i kreatinina mora biti sastavni dio uobičajene medicinske prakse (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika sa simptomatskim zatajenjem srca, hipotenzija na početku liječenja ACE inhibitorima, poput perindopрила, može dovesti do daljnjeg oštećenja funkcije bubrega. Bilo je prijava akutnog zatajenja bubrega, obično reverzibilnog, u takvim situacijama.

U nekih bolesnika s bilateralnom stenozom bubrežne arterije ili stenozom bubrežne arterije kada je postojao samo jedan bubreg, pri liječenju ACE inhibitorima uočen je porast vrijednosti ureje i kreatinina u serumu, obično reverzibilan nakon prekida liječenja. Ta je pojava posebno vjerojatna u bolesnika s insuficijencijom bubrega. Ako je prisutna i renovaskularna hipertenzija, povećava se rizik od teške hipertenzije i insuficijencije bubrega.

U nekih bolesnika s hipertenzijom i bez jasne bolesti bubrežnih krvnih žila u anamnezi, porasla je razina uree i kreatinina u serumu, obično malo i prolazno, osobito ako se perindopril uzimao istodobno s diureticima. Ta je pojava vjerojatnija u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u anamnezi. Može se pokazati potrebnim prilagoditi dozu ili obustaviti diuretik i/ili Lipertance.

Amlodipin se može primijeniti u bolesnika sa zatajenjem bubrega u uobičajenim dozama. Promjene u koncentraciji amlodipina u plazmi nisu povezane sa stupnjem oštećenja funkcije bubrega. Amlodipin se ne odstranjuje dijalizom.

Učinkovitost fiksne kombinacije Lipertancea nije ispitana u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Shodno tome, doze Lipertancea trebaju pratiti preporuke za doziranje svake pojedine komponente uzete samostalno.

Bolesnici na hemodijalizi:

Anafilaktoidne reakcije zabilježene su u bolesnika dijaliziranih s visokopropusnim membranama, i istodobno liječenih ACE inhibitorom. U ovih bolesnika potrebno je razmotriti uporabu druge vrste dijalitičke membrane ili primjenu antihipertenziva iz druge skupine.

Preosjetljivost/angioedem:

Angioedem lica, udova, usana, mukoznih membrana, jezika, glotisa i/ili grkljana rijetko je zabilježen u bolesnika liječenih ACE inhibitorima, uključujući perindopril (vidjeti dio 4.8). On se može javiti bilo kada tijekom liječenja. U tim slučajevima Lipertance treba odmah obustaviti, a bolesnika pratiti na odgovarajući način sve dok simptomi posve ne nestanu. U slučajevima gdje je oteklina bila ograničena na lice i usne, stanje se općenito riješilo bez liječenja, premda su se antihistaminici pokazali korisnima u ublažavanju simptoma. Angioedem povezan s edemom grkljana može imati smrtni ishod. Kada oteklina zahvaća jezik, glotis ili grkljan, vjerojatno je da će izazvati opstrukciju dišnih putova, treba odmah provesti odgovarajuće liječenje. Ono obuhvaća supkutanu primjenu otopine adrenalina i/ili mjere za osiguravanje prohodnosti dišnih putova. Bolesnik mora biti pod pomnim liječničkim nadzorom do potpunog nestanka simptoma. Bolesnici s poviješću pojave angioedema koji nije povezan s terapijom ACE inhibitorima mogu imati povećan rizik pojave angioedema kod primanja ACE inhibitora (vidjeti dio 4.3).

Intestinalni angioedem zabilježen je rijetko kod bolesnika liječenih ACE inhibitorima. Ovi bolesnici osjećali su bolove u abdomenu (s ili bez mučnine ili povraćanja); u nekim slučajevima i bez prethodne pojave angioedema lica i s normalnim vrijednostima C-1 esteraze. Angioedem se dijagnosticirao postupcima uključujući CT snimanje abdomena, ultrazvuk, pri operativnom zahvatu te prema simptomima koji su se povukli nakon prekida terapije ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem treba uključiti u diferencijalnu dijagnozu bolesnika koji uzimaju Lipertance, a žale se na bolove u abdomenu.

Istodobna primjena perindoprila sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika nastanka angioedema (vidjeti dio 4.3). Primjena sakubitrila/valsartana se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze perindoprila. Ako se liječenje sakubitrilom/valsartanom prekida, liječenje perindoprilom može započeti tek 36 sati nakon posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5). Istodobna primjena ACE inhibitora s NEP inhibitorima (npr. racekadotril), inhibitorima mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može povećati rizik nastanka angioedema (npr. oticanje dišnih putova ili jezika, sa ili bez oštećenja respiratorne funkcije) (vidjeti dio 4.5). Treba biti oprezan prije započinjanja liječenja racekadotrilom, inhibitorima mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptinima (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) kod bolesnika koji već uzima ACE inhibitore.

Anafilaktoidne reakcije tijekom afereze lipoproteina niske gustoće (LDL):

Bilo je rijetkih slučajeva pojave anafilaktoidnih reakcija opasnih po život u bolesnika koji su primali ACE inhibitore tijekom afereze lipoproteina niske gustoće (LDL) dekstran-sulfatom. Te su se reakcije izbjegavale privremenom obustavom terapije ACE inhibitorima prije svake afereze.

Anafilaktoidne reakcije tijekom desenzibilizacije:

Uočena je pojava anafilaktoidnih reakcija u bolesnika koji su uzimali lijekove koji sadrže ACE inhibitore, poput Lipertancea, za vrijeme postupka desenzibilizacije (npr. otrovom opnokrilaca). U tih su se bolesnika reakcije izbjegle privremenom obustavom ACE inhibitora, no ponovno su se javile nakon nenamjernog ponovnog kontakta s alergenom.

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija:

Bilo je prijava neutropenije/agranulocitoze, trombocitopenije i anemije u bolesnika koji su primali ACE inhibitore. U bolesnika s normalnom funkcijom jetre i bez ostalih komplicirajućih čimbenika, neutropenija se javlja rijetko. Lipertance treba primjenjivati krajnje oprezno u bolesnika s kolagenskom vaskularnom bolesti, bolesnika koji primaju imunosupresijsko liječenje te onih koji uzimaju alopurinol ili prokainamid, kao i u bolesnika s kombinacijom tih komplicirajućih čimbenika, posebno ako je u anamnezi prisutno oštećenje funkcije bubrega. U nekih od tih bolesnika javile su se teške infekcije, koje u malobrojnim slučajevima nisu reagirale na intenzivno liječenje antibioticima. Ako se takvim bolesnicima daje Lipertance, savjetuje se periodična provjera broja bijelih krvnih stanica, a bolesnike treba uputiti da liječnika obavijeste o pojavi bilo kojeg znaka infekcije (npr. grlobolja, vrućica).

Rasa:

ACE inhibitori češće uzrokuju angioedem u bolesnika crne rase negoli u bolesnika ostalih rasa.

Lipertance, koji sadrži ACE inhibitor perindopril, može se pokazati manje učinkovitim u snižavanju krvnog tlaka u pripadnika crne rase negoli u pripadnika ostalih rasa, možda zbog veće prevalencije niske razine renina u pripadnika crne rase s hipertenzijom.

Kašalj:

Bilo je prijava kašlja pri uzimanju ACE inhibitora. U karakterističnom slučaju, kašalj nije produktivan, traje i nestaje nakon prekida liječenja. Kašalj prouzročen uzimanjem ACE inhibitora treba uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnostici kašlja u bolesnika liječenih Lipertanceom.

Kirurški zahvati/anestezija:

U bolesnika koji se podvrgavaju većim kirurškim zahvatima ili tijekom anestezije anestetici koji izazivaju hipotenziju, Lipertance može blokirati stvaranje angiotenzina II nakon kompenzacijskog oslobađanja renina. Stoga liječenje treba prekinuti dan prije obavljanja kirurškog zahvata. Javi li se hipotenzija i ocijeni da je nastupila opisanim mehanizmom, ona se može riješiti povećanjem volumena.

Hiperkalijemija

Porast serumske koncentracije kalija zabilježen je u nekih bolesnika koji su liječeni ACE inhibitorima, uključujući perindopril. ACE inhibitori mogu uzrokovati hiperkalijemiju jer inhibiraju oslobađanje aldosterona. Učinak obično nije značajan u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Rizikni faktori za razvoj hiperkalijemije uključuju: bubrežnu insuficijenciju, pogoršanje bubrežne funkcije, dob (> 70 godina), šećernu bolest, interkurentne događaje: posebno dehidraciju, akutno srčano zatajenje, metaboličku acidozu, istodobno uzimanje diuretika koji čuvaju kalij (npr. spironolakton, eplerenon, triamteren i amilorid), uzimanje pripravaka kalija ili nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij; rizik postoji i u bolesnika koji uzimaju druge lijekove povezane s porastom razine serumskog kalija (npr. heparin, kotrimoksazol, također poznat kao trimetoprim/sulfametoksazol) te osobito antagonisti aldosterona ili blokatori angiotenzinskih receptora. Primjena pripravaka kalija, diuretika koji čuvaju kalij ili nadomjestaka soli koji sadržavaju kalij u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega može uzrokovati značajan porast serumske koncentracije kalija. Hiperkalijemija može uzrokovati ozbiljne, ponekad i fatalne aritmije. Diuretici koji štede kalij i blokatori angiotenzinskih receptora moraju se primjenjivati uz oprez kod bolesnika koji uzimaju ACE inhibitore te se moraju nadzirati razina kalija u serumu i bubrežna funkcija. U slučaju da se istodobna primjena Lipertancea s gore navedenim pripravcima smatra potrebnom, preporučuje se oprez kao i redovito praćenje razine serumskog kalija (vidjeti dio 4.5).

Litij:

Kombinacija litija i lijekova koji sadrže perindopril, poput Lipertancea, se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS)

Postoje dokazi da istodobna primjena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutno zatajenje bubrega). Dvostruka blokada RAAS-a kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (vidjeti dijelove 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno nužnom, smije se samo provoditi pod nadzorom specijalista i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog tlaka.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smiju se primjenjivati istodobno u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

Primarni aldosteronizam:

Bolesnici s primarnim hiperaldosteronizmom općenito neće reagirati na antihipertenzivne lijekove inhibitore renin – angiotenzinskog sustava. Stoga se kod njih ne preporučuje primjena ovog lijeka.

Pomoćne tvari:

Budući da tablete sadrže laktozu, bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili potpunim nedostatkom laktaze ne smiju uzimati Lipertance.

Razina natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Podaci iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) kombiniranom primjenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana s većom učestalošću štetnih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i smanjena bubrežna funkcija (uključujući akutno zatajenje bubrega) u usporedbi s primjenom samo jednog lijeka koji djeluje na RAAS (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.1).

Nisu provedene studije interakcije Lipertancea i drugih lijekova, iako su provedene s atorvastatinom, perindoprilom i amlodipinom pojedinačno. Rezultati studija su niže navedeni.

Lijekovi koji povećavaju rizik nastanka angioedema:

Istodobna primjena ACE inhibitora sa sakubitrilom/valsartanom je kontraindicirana zbog povećanog rizika nastanka angioedema (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Primjena sakubitrila/valsartana se smije započeti tek 36 sati nakon uzimanja posljednje doze perindoprila. Ako se liječenje sakubitrilom/valsartanom prekida, liječenje perindoprilom može započeti tek 36 sati nakon posljednje doze sakubitrila/valsartana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Istodobna primjena ACE inhibitora i racekadotрила, inhibitora mTOR-a (npr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) i gliptina (npr. linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) može također povećati rizik nastanka angioedema (vidjeti dio 4.4).

Lijekovi koji uzrokuju hiperkalijemiju:

Iako kalij u serumu obično ostaje u granicama normale, kod nekih bolesnika liječenih Lipertanceom može se pojaviti hiperkalijemija. Neki lijekovi ili terapijske skupine mogu povećati pojavu hiperkalijemije: aliskiren, soli kalija, diuretici koji štede kalij kalij (npr. spironolakton, triamteren ili amilorid), ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, nesteroidni protuupalni lijekovi, heparini, imunosupresivi poput ciklosporina ili takrolimusa, trimetoprim i kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol) jer je poznato da se trimetoprim može ponašati kao diuretik koji štedi kalij poput amilorida. Kombinacija ovih lijekova povisuje rizik nastanka hiperkalijemije. Shodno tome ne preporučuje se istodobna primjena Lipertancea s gore navedenim lijekovima. U slučaju da se istodobna primjena smatra potrebnom, preporučuje se oprez kao i redovito praćenje razine serumskog kalija.

Istodobna primjena je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3):

Komponenta	Poznata interakcija s lijekom	Interakcija s drugim lijekom
Perindopril	Aliskiren	Istodobna primjena Lipertancea i aliskirena kontraindicirana je u bolesnika sa šećernom bolešću ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 ml/min/1,73 m ²), zbog povećanog rizika nastanka hiperkalijemije, pogoršanja funkcije bubrega kao i kardiovaskularnog oboljenja i smrtnosti.
	Izvantjelesno liječenje	Izvantjelesno liječenje kod kojeg krv dolazi u kontakt s negativno nabijenim površinama kao kod dijalize ili hemofiltracije s određenim membranama visoke protočnosti (npr. poliakrilonitrilne membrane) te afereza lipoproteina niske gustoće s dekstran sulfatom kontraindicirani su zbog povećanog rizika od teških anafilaktoidnih reakcija (vidjeti dio 4.3). Ukoliko je potrebno takvo liječenje, u obzir treba uzeti mogućnost primjene drugačijeg tipa membrane za dijalizu ili nekog drugog antihipertenziva.
Atorvastatin	Glekaprevir/pibrentasvir	Istodobno liječenje s Lipertanceom je kontraindicirano zbog povećanog rizika nastanka miopatije

Istodobna primjena se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4):

Komponenta	Poznata interakcija s lijekom	Interakcija s drugim lijekom
Atorvastatin	Jaki inhibitori CYP3A4	Atorvastatin se metabolizira putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4) i supstrat je jetrenih transportera, polipeptida za prijenos organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina supstrati su OATP1B1. Atorvastatin je također prepoznat kao supstrat efluksnih transportnih P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. <i>breast cancer resistance protein</i>, BCRP), što može ograničiti crijevnu apsorpciju i klirens atorvastatina putem žuči (vidjeti dio 5.2). Istodobna primjena lijekova koji inhibiraju CYP3A4 ili transportne proteine može dovesti do povećanja vrijednosti atorvastatina u plazmi te povećanog rizika od miopatije. Rizik se može povećati i istodobnom primjenom s ostalim lijekovima koji mogu uzrokovati miopatiju, kao što su derivati fibratne kiseline i ezetimib (vidjeti dio 4.4). Pokazalo se da jaki inhibitori CYP3A4 dovode do izrazitog povećanja koncentracije atorvastatina. Kad je god to moguće, treba izbjegavati istodobnu primjenu jakih CYP3A4 inhibitora (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, neki antivirusni lijekovi koji se koriste u liječenju HCV-a (npr. elbasvir/grazoprevir) i inhibitore HIV proteaze, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir itd.) s Lipertanceom. U slučajevima kad istodobnu primjenu ovih lijekova s Lipertanceom nije moguće izbjeći, potrebno je razmotriti niže doze atorvastatina u Lipertanceu te se preporuča odgovarajući klinički nadzor bolesnika (vidjeti Tablicu 1).
Perindopril	Aliskiren	Kod bolesnika, osim onih s dijabetesom ili s oštećenjem bubrega, istodobna primjena Lipertancea i aliskirena se ne preporučuje.
	Istodobna primjena ACE inhibitora i blokatora angiotenzinskih receptora	U literaturi je prijavljeno da je istodobna primjena ACE inhibitora, poput perindoprila koji se nalazi u Lipertanceu, i blokatora angiotenzinskih receptora kod bolesnika s aterosklerotskom bolešću, zatajenjem srca ili dijabetesom s oštećenjem krajnjih organa povezana s povišenom pojavom hipotenzije, sinkope, hiperkalijemije i pogoršanjem funkcije bubrega (uključujući i akutno zatajenje bubrega) u usporedbi sa samostalnom primjenom lijeka koji utječe na sustav renin-angiotenzin-aldosteron. Dvostruka blokada (npr. istodobna primjena ACE inhibitora s blokatorom angiotenzinskih receptora) treba se ograničiti samo na pojedinačne slučajeve s brižnim praćenjem bubrežne funkcije, razine kalija i krvnog tlaka.
	Estramustin	Povećan je rizik nastanka nuspojava kao što je angioneurotski edem (angioedem).
	Litij	Reverzibilna povećanja koncentracija litija u serumu i

Komponenta	Poznata interakcija s lijekom	Interakcija s drugim lijekom
		pojava toksičnosti zabilježeni su tijekom istodobne primjene litija i ACE inhibitora. Primjena Lipertancea s litijem se ne preporučuje, no ako se ova kombinacija pokaže neophodnom, treba pomno nadzirati razinu litija u serumu (vidjeti dio 4.4).
	Diuretici koji štede kalij (npr. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), soli kalija	Poznato je da ovi lijekovi mogu uzrokovati hiperkalijemiju (moguće smrtonosnu), osobito povezanu s oštećenjem bubrega (dodatni hiperkalemični učinak). Ne preporučuje se istodobna primjena Lipertance s gore navedenim lijekovima (vidjeti dio 4.4). Međutim, ukoliko je istodobna primjena nužna, moraju se primijeniti uz oprez i s čestim određivanjem vrijednosti serumskog kalija.
Amlodipin	Dantrolen (infuzija)	U životinja je zabilježena fatalna ventrikularna fibrilacija i kardiovaskularni kolaps povezani s hiperkalijemijom nakon primjene verapamila i intravenoznog dantrolena. Zbog rizika od nastanka hiperkalijemije, preporučuje se izbjegavanje istodobne primjene lijekova koji sadrže blokator kalcijevih kanala kao što je Lipertance kod bolesnika podložnih malignoj hipertermiji i kod liječenja maligne hipertermije.
Atorvastatin/ Amlodipin	Grejp ili sok od grejpa	Tijekom liječenja atorvastatinom, ne preporuča se uzimanje velikih količina soka od grejpa (vidjeti Tablicu 1). Primjena Lipertancea, koji sadrži amlodipin, uz grejp ili sok od grejpa se ne preporučuje jer bioraspoloživost može biti povećana u nekih bolesnika što ima za posljedicu pojačani antihipertenzivni učinak.

Istodobna primjena koja zahtijeva posebnu pozornost:

Komponenta	Poznata interakcija s lijekom	Interakcija s drugim lijekom
Atorvastatin	Umjereni inhibitori CYP3A4	Umjereni inhibitori CYP3A4 (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil i flukonazol) mogu povećati koncentraciju atorvastatina u plazmi (vidjeti Tablicu 1). Opažen je povećan rizik od miopatije pri primjeni eritromicina u kombinaciji sa statinima. Studije interakcija koje bi procijenile učinak amiodarona ili verapamila na atorvastatin nisu provedene. I amiodaron i verapamil inhibiraju aktivnost CYP3A4 te istodobna primjena s atorvastatinom može dovesti do povećane izloženosti atorvastatinu. Stoga je potrebno razmotriti smanjenje najveće doze atorvastatinske komponente u Lipertanceu te se preporuča odgovarajući klinički nadzor bolesnika tijekom istodobne primjene s umjerenim inhibitorima CYP3A4. Odgovarajući nadzor se preporuča nakon uvođenja ili prilagođavanja doze inhibitora.
	Induktori CYP3A4	Istodobna primjena atorvastatina s induktorima citokroma CYP3A4 (npr. efavirenz, rifampicin, pripravci s gospinom travom) može dovesti do promjenjivog smanjenja koncentracije atorvastatina u plazmi (vidjeti Tablicu 1). Obzirom na dvojni mehanizam interakcije rifampicina (indukcija citokroma P4503A i inhibicija transportera OATP1B1 koji je odgovoran za unos atorvastatina u hepatocite), preporuča se istodobna primjena Lipertancea s rifampicinom, jer je odgođena primjena atorvastatina nakon primjene rifampicina povezana sa značajnim smanjenjem koncentracije atorvastatina u plazmi. Međutim, utjecaj rifampicina na koncentraciju atorvastatina u hepatocitima nije poznat te kada se istodobna primjena ne može izbjeći, treba pratiti djelotvornost lijeka u bolesnika.
	Digoksin	Pri istodobnoj primjeni višestrukih doza digoksina i 10 mg atorvastatina, koncentracije digoksina u stanju dinamičke ravnoteže (<i>steady-state</i>) malo su porasle (vidjeti Tablicu 2). Stoga bolesnike koji uzimaju digoksin treba odgovarajuće nadzirati.
	Ezetimib	Primjena ezetimiba kao monoterapije ponekad je povezana s miotoksičnošću, uključujući i rabdomiolizu. Rizik nastanka miotoksičnosti može se stoga povećati istodobnom primjenom ezetimiba i Lipertancea. Preporučuje se kliničko praćenje ovakvih bolesnika.

Komponenta	Poznata interakcija s lijekom	Interakcija s drugim lijekom
	Fusidatna kiselina	Tijekom istodobnog uzimanja fusidatne kiseline za sistemska primjenu i statina može biti povećan rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu. Mehanizam te interakcije (bilo da je farmakodinamički ili farmakokinetički, ili oba) nije još poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući one sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su istodobno uzimali fusidatnu kiselinu i statine. Ako je liječenje fusidatnom kiselinom za sistemska primjenu neophodno, liječenje Lipertanceom se mora prekinuti tijekom razdoblja uzimanja fusidatne kiseline (vidjeti također dio 4.4).
	Gemfibrozil / derivati fibratne kiseline	Primjena samih fibrata ponekad je povezana s miotoksičnošću, uključujući i rabdomiolizu (vidjeti Tablicu 1). Rizik nastanka ovih stanja može se povećati istodobnom primjenom derivata fibratne kiseline i atorvastatina. Ako istodobnu primjenu nije moguće izbjeći, potrebno je dati najnižu dozu atorvastatina u Lipertanceu kojom se postiže terapijski cilj te je bolesnike potrebno pratiti na odgovarajući način (vidjeti dio 4.4).
	Inhibitori transportera	Inhibitori transportnih proteina (npr. ciklosporin, letermovir) mogu povećati sistemska izloženost atorvastatina (vidjeti Tablicu 1). Učinak inhibicije transportnih proteina odgovornih za unos u jetru na koncentracije atorvastatina u hepatocitima nije poznat. Ako je istodobna primjena prijeko potrebna preporučuje se razmotriti smanjenje doze i kliničko praćenje djelotvornosti. Primjena Lipertancea se ne preporučuje u bolesnika koji uzimaju letermovir istodobno sa ciklosporinom (vidjeti dio 4.4).

Komponenta	Poznata interakcija s lijekom	Interakcija s drugim lijekom
	Varfarin	Klinička studija koja je uključivala bolesnike na dugotrajnoj terapiji varfarinom je pokazala da pri istodobnoj primjeni dnevne doze od 80 mg atorvastatina i varfarina dolazi do malog smanjenja protrombinskog vremena za otprilike 1,7 sekundi tijekom prva 4 dana liječenja, koje se normaliziralo unutar 15 dana od početka liječenja atorvastatinom. Iako su primijećeni samo rijetki slučajevi značajne antikoagulacijske interakcije, prije početka terapije Lipertanceom potrebno je utvrditi protrombinsko vrijeme u bolesnika koji uzimaju kumarinske antikoagulanse. Također, je potrebno učestalije mjeriti protrombinsko vrijeme u početku terapije atorvastatinom kako bi se spriječila bilo kakva promjena protrombinskog vremena. Kad je evidentirano stabilno protrombinsko vrijeme, potrebno ga je pratiti u intervalima koji su uobičajeno preporučeni za bolesnike na kumarinskim antikoagulansima. Ako se promijeni doza atorvastatinske komponente u Lipertanceu ili se prekine terapija, postupak treba ponoviti. Terapija atorvastatinom nije povezana s krvarenjem ili promjenama u protrombinskom vremenu u bolesnika koji ne uzimaju antikoagulanse.
Perindopril	Antidijabetici (inzulini, oralni hipoglikemici)	Epidemiološka ispitivanja upućuju na pretpostavku da se pri istodobnoj primjeni ACE inhibitora s antidijabeticima (inzulini, oralni hipoglikemijski lijekovi) može pojačati učinak na sniženje razine glukoze, te se javlja rizik od hipoglikemije. Čini se da je ta pojava vjerojatnija u prvim tjednima uzimanja kombinacije tih lijekova i u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Tijekom prvog mjeseca liječenja treba se pažljivo pratiti glikemijska kontrola.
	Baklofen	Pojačani antihipertenzivni učinak. Potrebno je praćenje krvnog tlaka i bubrežne funkcije te prilagodba doze antihipertenziva ako je potrebno.

Komponenta	Poznata interakcija s lijekom	Interakcija s drugim lijekom
	Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) uključujući acetilsalicilatnu kiselinu (≥ 3 g/dan)	Istodobna primjena ACE inhibitora s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAID, npr. acetilsalicilna kiselina pri protuupalnim dozama, COX-2 inhibitori, te neselektivni NSAID) može dovesti do slabljenja njihovih antihipertenzivnih učinaka. Istodobna primjena ACE inhibitora i nesteroidnih protuupalnih lijekova dovodi do povećanog rizika od pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući i nastanak akutne bubrežne insuficijencije te porasta razine kalija, osobito kod bolesnika s postojećom slabom funkcijom bubrega. Kombinaciju Lipertancea i NSAID-a treba primijeniti s oprezom, osobito kod starijih bolesnika. Bolesnike treba dobro hidrirati te se mora razmotriti mogućnost praćenja bubrežne funkcije na početku konkomitantne terapije i periodično tijekom liječenja.
Amlodipin	Inhibitori CYP3A4	Istodobna primjena amlodipina s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antifungici, makrolidi kao npr. eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) mogu dovesti do povećane izloženosti amlodipinu. Klinički značaj ovih farmakokinetičkih varijacija može biti više naglašen u starijoj populaciji. Zbog toga može biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze. Povećan je rizik od nastanka hipotenzije kod bolesnika koji istovremeno uzimaju klaritromicin s amlodipinom. Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika kod istovremene primjene amlodipina s klaritromicinom.
	Induktori CYP3A4	Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može se razlikovati. Stoga je potrebno pratiti krvni tlak i razmotriti reguliranje doze tijekom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, <i>Hypericum perforatum</i>).

Istodobna primjena koju treba razmotriti:

Komponenta	Poznata interakcija s lijekom	Interakcija s drugim lijekom
Atorvastatin	Kolhicin	Iako nisu provedene studije interakcije atorvastatina i kolhicina, zabilježeni su slučajevi miopatija tijekom istodobne primjene atorvastatina i kolhicina, te je potreban oprez tijekom njihove istodobne primjene.
	Kolestipol	Uočene su snižene koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi (za oko 25%) kada se atorvastatin primjenjivao istodobno s kolestipolom. Međutim, učinak na lipide bio je veći pri istodobnoj primjeni atorvastatina i kolestipola nego kada se svaki lijek uzimao zasebno.
	Daptomicin	Prijavljeni su slučajevi miopatije i/ili rabdomiolize kod istodobne primjene inhibitora HMG-CoA reduktaze (npr. atorvastatina) i daptomicina. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje (vidjeti dio 4.4).
	Oralni kontraceptivi	Pri istodobnoj primjeni atorvastatina i oralnih kontraceptiva dolazi do porasta koncentracija noretindrona i etinilestradiola u plazmi (vidjeti Tablicu 2).
Perindopril	Simpatomimetici	Simpatomimetici mogu smanjiti antihipertenzivni učinak ACE inhibitora.
	Triciklički antidepresivi/ antipsihotici/anestetici	Pri istodobnoj primjeni određenih anestetika, tricikličkih antidepresiva i antipsihotika s ACE inhibitorima, krvni se tlak može još više sniziti (vidjeti dio 4.4).
	Soli zlata	Nitroidne reakcije (simptomi uključuju crvenilo lica uz osjećaj vrućine, mučninu, povraćanje i hipotenziju) rijetko su zabilježene pri istodobnoj parenteralnoj primjeni soli zlata (natrijev aurotiomalat) i ACE inhibitora, uključujući perindopril.
Amlodipin	Digoksin, atorvastatin, ili varfarin	U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije djelovao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina, varfarina.
	Takrolimus	Postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje zajedno s amlodipinom. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, kod istovremene primjene s amlodipinom, potrebno je pratiti razinu takrolimusa u krvi i ako je potrebno prilagoditi dozu takrolimusa.
	Inhibitori ciljne molekule rapamicina u sisavaca (mTOR)	Inhibitori mTOR-a, kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus, supstrati su CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A. Uz istodobnu primjenu inhibitora mTOR-a amlodipin može povećati izloženost inhibitorima mTOR-a.

Komponenta	Poznata interakcija s lijekom	Interakcija s drugim lijekom
	Ciklosporin	Nisu provedena ispitivanja interakcija ciklosporina i amlodipina u zdravih dobrovoljaca ili drugim skupinama osim u bolesnika s transplantacijom bubrega u kojih je opaženo varijabilno povećanje najniže koncentracije (prosječno 0% - 40%) ciklosporina. Potrebno je razmotriti praćenje razine ciklosporina u bolesnika s transplantiranim bubregom koji primaju amlodipin te po potrebi, smanjiti dozu ciklosporina.
Perindopril / Amlodipin	Antihipertenzivni lijekovi i vazodilatatori	Istodobna primjena ovih lijekova može pojačati antihipertenzivne učinke Lipertancea. Istodobna primjena s nitroglicerinom te drugim nitratima ili vazodilatatorima mogu još jače sniziti vrijednosti krvnog tlaka.

Tablica 1: Učinak istodobno primijenjenih lijekova na farmakokinetiku atorvastatina

Istodobno primijenjen lijek i režim doziranja	Atorvastatin		
	Doza	Omjer AUC^{&}	Klinička preporuka[#]
Tipranavir 500 mg dva puta dnevno / Ritonavir 200 mg dva puta dnevno, 8 dana (dani 14.-21.)	40 mg 1. dan, 10 mg 20. dan	9,4	Kada je potrebna istodobna primjena s atorvastatinom ne smije se premašiti dnevna doza atorvastatina od 10 mg. Potrebno je kliničko praćenje bolesnika.
Telaprevir 750 mg, svakih 8 sati, 10 dana	Jednokratna doza od 20 mg	7,9	
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stabilna doza	10 mg jednom dnevno tijekom 28 dana	8,7	
Lopinavir 400 mg dva puta dnevno / Ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 14 dana	20 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	5,9	Kada je potrebna istodobna primjena s atorvastatinom preporučuju se manje doze održavanja atorvastatina. Ako doze atorvastatina premašuju 20 mg potrebno je kliničko praćenje bolesnika.
Klaritromicin 500 mg dva puta dnevno, 9 dana	80 mg jednom dnevno tijekom 8 dana	4,5	
Sakvinavir 400 mg dva puta dnevno / Ritonavir (300 mg dva puta dnevno od 5. do 7. dana, s povećanjem na 400 mg dva puta dnevno 8. dan), dani 4.-18, 30 minuta nakon davanja doze atorvastatina	40 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	3,9	Kada je potrebna istodobna primjena s atorvastatinom preporučuju se manje doze održavanja atorvastatina. Ako doze atorvastatina premašuju 40 mg potrebno je kliničko praćenje bolesnika.
Darunavir 300 mg dva puta dnevno / Ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 9 dana	10 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	3,4	
Itrakonazol 200 mg jednom dnevno, 4 dana	Jednokratna doza od 40 mg	3,3	
Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno /	10 mg jednom dnevno tijekom 4	2,5	

Istodobno primijenjen lijek i režim doziranja	Atorvastatin		
	Doza	Omjer AUC ^{&}	Klinička preporuka [#]
Ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 14 dana	dana		
Fosamprenavir 1400 mg dva puta dnevno, 14 dana	10 mg jednom dnevno tijekom 4 dana	2,3	
Letermovir 480 mg jednom dnevno, 10 dana	20 mg jednom dnevno	3,29	Doza atorvastatina ne smije premašiti dnevnu dozu od 20 mg tijekom istodobne primjene s lijekovima koji sadrže letermovir
Nelfinavir 1250 mg dva puta dnevno, 14 dana	10 mg jednom dnevno tijekom 28 dana	1,74 [^]	Nema posebnih preporuka.
Sok od grejpa, 240 mL jednom dnevno*	Jednokratna doza od 40 mg	1,37	Ne preporučuje se istodobno uzimanje velikih količina soka od grejpa i atorvastatina.
Diltiazem 240 mg jednom dnevno, 28 dana	Jednokratna doza od 40 mg	1,51	Nakon početka ili prilagodbe doze diltiazema preporučuje se kliničko praćenje bolesnika.
Eritromicin 500 mg četiri puta dnevno, 7 dana	10 mg, jednokratna doza	1,33	Preporučuje se manja maksimalna doza i kliničko praćenje bolesnika.
Amlodipin 10 mg, jednokratna doza	80 mg, jednokratna doza	1,18	Nema posebnih preporuka.
Cimetidin 300 mg četiri puta dnevno, 2 tjedna	10 mg jednom dnevno tijekom 2 tjedna	1,00	Nema posebnih preporuka.
Kolestipol 10 g dva puta dnevno, 24 tjedana	40 mg jednom dnevno tijekom 8 tjedana	0,74**	Nema posebnih preporuka.
Antacidna suspenzija magnezijevog i aluminijevog hidroksida, 30 ml četiri puta dnevno, 17 dana	10 mg jednom dnevno tijekom 15 dana	0,66	Nema posebnih preporuka.
Efavirenz 600 mg jednom dnevno, 14 dana	10 mg tijekom 3 dana	0,59	Nema posebnih preporuka.
Rifampicin 600 mg jednom dnevno, 7 dana (istodobna primjena)	Jednokratna doza od 40 mg	1,12	Ukoliko je neizbježna, istodobna primjena atorvastatina i rifampicina može se preporučiti, uz uvjet kliničkoga praćenja bolesnika.
Rifampicin 600 mg jednom dnevno, 5 dana (odvojene doze)	Jednokratna doza od 40 mg	0,20	
Gemfibrozil 600 mg dva puta dnevno, 7 dana	Jednokratna doza od 40 mg	1,35	Preporučuje se manja početna doza i kliničko praćenje bolesnika.
Fenofibrat 160 mg jednom dnevno, 7 dana	Jednokratna doza od 40 mg	1,03	Preporučuje se manja početna doza i kliničko praćenje bolesnika.
Boceprevir 800 mg tri puta dnevno, 7 dana	Jednokratna doza od 40 mg	2,3	Preporučuje se manja početna doza i kliničko praćenje tih bolesnika. Dnevna doza atorvastatina ne smije prelaziti

Istodobno primijenjen lijek i režim doziranja	Atorvastatin		
	Doza	Omjer AUC ^{&}	Klinička preporuka [#]
			20 mg tijekom istodobne primjene s boceprevirom
Glekaprevir 400 mg jednom dnevno/ Pibrentasvir 120 mg jednom dnevno, 7 dana	10 mg jednom dnevno tijekom 7 dana	8,3	Kontraindicirana je istodobna primjena s lijekovima koji sadrže glekaprevir ili pibrentasvir (vidjeti dio 4.3)
Elbasvir 50 mg jednom dnevno / Grazoprevir 200 mg jednom dnevno, 13 dana	Jednokratna doza od 10 mg	1,95	Dnevna doza atorvastatina ne smije prelaziti 20 mg tijekom istodobne primjene s lijekovima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir.

[&] Predstavlja omjer liječenja (istodobno primijenjen lijek plus atorvastatin naspram samo atorvastatina).

[#] Vidjeti dijelove 4.4. i 4.5. radi kliničkog značaja.

* Sadrži jednu ili više komponenti koje inhibiraju CYP3A4 i mogu povećati koncentraciju lijeka u plazmi koji se metabolizira putem CYP3A4. Unos jedne čaše od 240 ml soka od grejpa smanjuje AUC za 20,4% za aktivni orto-hidroksi metabolit. Veće količine soka od grejpa (preko 1,2 l dnevno tijekom 5 dana) povećava AUC atorvastatina 2,5-struko te AUC aktivne tvari (atorvastatina i metabolita) inhibitora HMGCoA reduktaze 1,3- struko.

** Omjer na temelju uzorka uzetog 8-16 h nakon uzimanja doze.

Tablica 2: Učinak atorvastatina na farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova

Atorvastatin i režim doziranja	Istodobno primijenjeni lijek		
	Lijek/Doza (mg)	Omjer AUC ^{&}	Klinička preporuka
80 mg jednom dnevno tijekom 10 dana	Digoksin 0,25 mg jednom dnevno, 20 dana	1,15	Bolesnike koji uzimaju digoksin treba pažljivo pratiti.
40 mg jednom dnevno tijekom 22 dana	Oralni kontraceptivi jednom dnevno, 2 mjeseca - noretindron, 1 mg - etinilestradiol, 35 µg	1,28 1,19	Nema posebnih preporuka.
80 mg jednom dnevno tijekom 15 dana	*Fenazon, 600 mg, jednokratna doza	1,03	Nema posebnih preporuka.
10 mg, jednokratna doza	Tipranavir 500 mg, dva puta dnevno / ritonavir 200 mg dva puta dnevno, 7 dana	1,08	Nema posebnih preporuka.
10 mg, jednom dnevno, tijekom 4 dana	Fosamprenavir 1400 mg, dva puta dnevno, 14 dana	0,73	Nema posebnih preporuka.
10 mg, jednom dnevno, tijekom 4 dana	Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno / ritonavir 100 mg dva puta dnevno, 14 dana	0,99	Nema posebnih preporuka.

[&] Predstavlja omjer liječenja (istodobno primijenjen lijek plus atorvastatin naspram samo atorvastatina).

* Istodobna primjena višestrukih doza atorvastatina i fenazona pokazala je manji ili gotovo nikakav učinak na klirens fenazola.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Lipertance je kontraindiciran u trudnoći i za vrijeme dojenja (vidjeti dio 4.3).

Žene generativne dobi

Žene u generativnoj dobi trebaju primijeniti odgovarajuću kontracepciju tijekom terapije Lipertanceom (vidjeti dio 4.3).

Trudnoća:

Atorvastatin

Sigurnost u trudnoći nije dokazana. Nema kontroliranih kliničkih studija koje uključuju trudnice i primjenu atorvastatina. Zabilježeni su rijetki slučajevi urođenih anomalija nakon intrauterinog izlaganja inhibitorima HMGC_oA reduktaze. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Liječenje majke atorvastatinom može umanjiti razine mevalonata u fetusa, koji je prekursor u biosintezi kolesterola. Ateroskleroza je kronični proces te uobičajeni prekid terapije s lijekovima koji smanjuju količinu lipida tijekom trudnoće ima vrlo mali učinak na dugoročni rizik koji se povezuje s primarnom hiperkolesterolemijom.

Zbog toga se atorvastatin ne smije koristiti kod trudnica, žena koje nastoje zatrudnjeti ili žena koje sumnjaju na trudnoću. Terapiju atorvastatinom treba prekinuti tijekom trudnoće ili dok se ne utvrdi da žena nije trudna (vidjeti dio 4.3.)

Perindopril

Ne preporučuje se primjena ACE inhibitora u prvom tromjesečju trudnoće. Primjena ACE inhibitora je kontraindicirana u drugom i trećem tromjesečju trudnoće (vidjeti dio 4.3).

Epidemiološka ispitivanja teratogenosti kao posljedice izloženosti ACE inhibitorima u prvom tromjesečju trudnoće nisu donijela jasan zaključak, međutim, ne može se isključiti povišeni rizik. Osim u slučaju da je liječenje ACE inhibitorom neophodno, bolesnice koje planiraju trudnoću moraju liječenje zamijeniti drugim antihipertenzivom kojem je utvrđen bolji sigurnosni profil u trudnoći. Ukoliko se utvrdi trudnoća, liječenje perindoprilom treba odmah obustaviti i po potrebi prijeći na liječenje alternativnim lijekom.

Poznato je da izloženost ACE inhibitoru tijekom drugog i trećeg tromjesečja izaziva u čovjeka fetotoksičnost (oslabljena funkcija bubrega, oligohidramnoza, usporena osifikacija kostiju lubanje) i neonatalnu toksičnost (neonatalno zatajenje bubrega, hipotenzija, hiperkalijemija) (vidjeti dio 5.3). U slučaju izloženosti ACE inhibitoru u razdoblju od drugog tromjesečja trudnoće nadalje, nužni su pregledi ultrazvukom radi procjene bubrežne funkcije i stanja lubanje. Djecu čija je majka uzimala ACE inhibitore mora se pažljivo pratiti zbog hipotenzije (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Amlodipin

Sigurnost primjene amlodipina u trudnica nije utvrđena. U ispitivanjima na životinjama opažena je reproduktivna toksičnost kod visokih doza (vidjeti dio 5.3).

Dojenje:

Atorvastatin

Nije poznato izlučuju li se atorvastatin ili njegovi metaboliti u ljudsko mlijeko. U štakora su koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi bile slične onima u mlijeku (vidjeti dio 5.3). Zbog mogućih ozbiljnih nuspojava, žene koje uzimaju atorvastatin ne smiju dojit. Atorvastatin je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Perindopril

Budući da ne postoje podaci o primjeni perindoprila tijekom dojenja, ne preporučuje se njegova primjena tijekom dojenja te je poželjno liječenje započeti s lijekovima koji imaju ustanovljen bolji sigurnosni profil tijekom dojenja, osobito u novorođenčadi i nedonoščadi.

Amlodipin

Amlodipin se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče, i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3 do 7 %, uz maksimum od 15 %. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat.

Plodnost:Atorvastatin

U istraživanjima na životinjama atorvastatin nije pokazao utjecaj na mušku i žensku plodnost (vidjeti dio 5.3).

Perindopril

Nema učinka na reproduktivnu učinkovitost ili plodnost.

Amlodipin

U nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala zabilježene su reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija. Klinički podaci u vezi potencijalnog učinka amlodipina na plodnost su nedostadni. U jednom ispitivanju na štakorima zabilježeni su neželjeni učinci na plodnost mužjaka (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Utjecaj Lipertancea na sposobnost upravljanja motornim vozilima i strojevima nije ispitivan.

- Atorvastatin zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.
- Perindopril ne utječe izravno na upravljanje motornim vozilima ili strojevima, no individualno se u nekih bolesnika mogu javiti poteškoće zbog sniženja krvnog tlaka, osobito na početku liječenja i kada se lijek kombinira s drugim antihipertenzivnim lijekovima.
- Amlodipin može imati mali ili umjeren utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Ukoliko bolesnici pate od omaglice, glavobolje, iscrpljenosti, umora ili mučnine, njihova sposobnost reagiranja može biti smanjena.

Kao posljedica toga, sposobnost upravljanja vozilima ili rada na strojevima može biti smanjena u bolesnika koji uzimaju Lipertance. Preporučuje se oprez osobito na početku liječenja.

4.8 NuspojaveSažetak sigurnosnog profila:

Najčešće prijavljene nuspojave s atorvastatinom, perindoprilom i amlodipinom u pojedinačnoj primjeni su: nazofaringitis, preosjetljivost, hiperglikemija, glavobolja, faringolaringealna bol, epistaksa, konstipacija, flatulencija, dispepsija, mučnina, proljev, promjene navike pražnjenja crijeva, mialgija, artralgiya, bol u ekstremitetima, mišićni grčevi, oticanje zglobova, oticanje gležnjeva, bolovi u leđima, poremećaji testova jetrene funkcije, porast vrijednosti kreatinina u krvi, somnolencija, omaglica, palpitacije, crvenilo uz osjećaj vrućine, bolovi u abdomenu, edemi, umor, parestezija, oštećenje vida, dvoslike, tinitus, vrtoglavica, hipotenzija, kašalj, dispneja, povraćanje, disgeuzija, osip, pruritus, astenija.

Tablični prikaz nuspojava:

Niže su navedene nuspojave uočene pri liječenju atorvastatinom, perindoprilom, amlodipinom, ili u pojedinačnoj primjeni koje su klasificirane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti:

vrlo česte ($\geq 1/10$); česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetke ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetke ($< 1/10000$); nepoznate (učestalost se ne može utvrditi na temelju raspoloživih podataka).

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost		
		Atorvastatin	Perindopril	Amlodipin
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis	Često	-	-
	Rinitis	-	Vrlo rijetko	Manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitopenija	Rijetko	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Leukopenija/neutropenija	-	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Eozinofilija	-	Manje često*	-

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost		
		Atorvastatin	Perindopril	Amlodipin
	Agranulocitoza ili pancitopenija	-	Vrlo rijetko	-
	Hemolitička anemija u bolesnika s kongenitalnim deficitom G-6PDH	-	Vrlo rijetko	-
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Često	-	Vrlo rijetko
	Anafilaksija	Vrlo rijetko	-	-
Endokrini poremećaji	Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)	-	Rijetko	-
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperglikemija	Često	-	Vrlo rijetko
	Hipoglikemija	Manje često	Manje često*	-
	Hiponatrijemija	-	Manje često*	-
	Hiperkalijemija, koja je reverzibilna nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4)	-	Manje često*	-
	Anoreksija	Manje često	-	-
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Manje često	-	Manje često
	Promjene raspoloženja (uključujući anksioznost)	-	Manje često	Manje često
	Poremećaji sna		Manje često	-
	Depresija	-	Manje često*	Manje često
	Noćne more	Manje često	-	-
	Stanje konfuzije	-	Vrlo rijetko	Rijetko
Poremećaji živčanog sustava	Somnolencija	-	Manje često*	Često
	Omaglica	Manje često	Često	Često
	Glavobolja	Često	Često	Često
	Tremor	-	-	Manje često
	Promjena osjeta okusa (disgeuzija)	Manje često	Često	Manje često
	Sinkopa	-	Manje često*	Manje često
	Hipoesteziya	Manje često	-	Manje često
	Parestezija	Manje često	Često	Manje često
	Hipertonija	-	-	Vrlo rijetko
	Neuropatija periferna	Rijetko	-	Vrlo rijetko
	Moždani udar, moguće kao posljedica pretjerane hipotenzije u visoko rizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4)	-	Vrlo rijetko	-
	Amnezija	Manje često	-	-
	Ekstrapiramidalni poremećaj (ekstrapiramidalni sindrom)	-	-	Nepoznato
	Miastenija gravis	Nepoznato	-	-
Poremećaji oka	Oštećenje vida	Rijetko	Često	Često
	Diplopija	-	-	Često
	Zamućen vid	Manje često	-	-
	Okularna miastenija	Nepoznato	-	-

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost		
		Atorvastatin	Perindopril	Amlodipin
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	Manje često	Često	Manje često
	Vrtoglavica	-	Često	-
	Gubitak sluha	Vrlo rijetko	-	-
Srčani poremećaji	Infarkt miokarda, potencijalno kao posljedica pretjerane hipotenzije u visokorizičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4.)	-	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Angina pectoris (vidjeti dio 4.4)	-	Vrlo rijetko	-
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atrijsa)	-	Vrlo rijetko	Manje često
	Tahikardija	-	Manje često*	-
	Palpitacije	-	Manje često*	Često
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija (i učinci koji su posljedica hipotenzije)	-	Često	Manje često
	Vaskulitis	Rijetko	Manje često*	Vrlo rijetko
	Crvenilo uz osjećaj vrućine	-	Rijetko*	Često
	Raynaudov fenomen	-	Nepoznato	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Faringolaringealna bol	Često	-	-
	Epistaksa	Često	-	-
	Kašalj	-	Često	Manje često
	Dispneja	-	Često	Često
	Bronhospazam	-	Manje često	-
	Eozinofilna pneumonija	-	Vrlo rijetko	-
Poremećaji probavnog sustava	Mučnina	Često	Često	Često
	Povraćanje	Manje često	Često	Manje često
	Bolovi u gornjem i donjem abdomenu	Manje često	Često	Često
	Dispepsija	Često	Često	Često
	Proljevanje	Često	Često	Često
	Konstipacija	Često	Često	Često
	Suhoća usta	-	Manje često	Manje često
	Pankreatitis	Manje često	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Gastritis	-	-	Vrlo rijetko
	Hiperplazija gingive	-	-	Vrlo rijetko
	Promjene navike pražnjenja crijeva	-	-	Često
	Podrigivanje	Manje često	-	-
	Flatulencija	Često	-	-
Poremećaji jetre i žuči	Hepatitis - citolitički ili kolestatski (vidjeti dio 4.4)	Manje često	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Žutica	-	-	Vrlo rijetko
	Kolestaza	Rijetko	-	-

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost		
		Atorvastatin	Perindopril	Amlodipin
	Zatajenje jetre	Vrlo rijetko	-	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Manje često	Često	Manje često
	Svrbež	Manje često	Često	Manje često
	Urtikarija	Manje često	Manje često	Manje često
	Purpura	-	-	Manje često
	Promjene boje kože	-	-	Manje često
	Pojačano znojenje	-	Manje često	Manje često
	Egzantem	-	-	Manje često
	Alopecija	Manje često	-	Manje često
	Angioedem (vidjeti dio 4.4)	Rijetko	Manje često	Vrlo rijetko
	Eksfolijativni dermatitis	-	-	Vrlo rijetko
	Pemfigoid	-	Manje često*	-
	Stevens-Johnsonov sindrom	Rijetko	-	Vrlo rijetko
	Reakcija foto-osjetljivosti	-	Manje često*	Vrlo rijetko
	Toksična epidermalna nekroliza	Rijetko	-	Nepoznato
	Multiformni eritem	Rijetko	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
	Lihenoidna reakcija na lijek	Rijetko	-	-
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Oticanje zglobova	Često	-	-
	Oticanje gležnjeva	-	-	Često
	Bol u ekstremitetima	Često	-	-
	Artralgija	Često	Manje često*	Manje često
	Spazam mišića	Često	Često	Često
	Mialgija	Često	Manje često*	Manje često
	Bolovi u leđima	Često	-	Manje često
	Bolovi u vratu	Manje često	-	-
	Zamor mišića	Manje često	-	-
	Miopatija	Rijetko	-	-
	Miozitis	Rijetko	-	-
	Rabdomioliza	Rijetko	-	-
	Ruptura mišića	Rijetko	-	-
	Tendinopatija, ponekad komplicirana rupturom	Rijetko	-	-
	Sindrom sličan lupusu	Vrlo rijetko	-	-
	Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (vidjeti dio 4.4)	Nepoznato	-	-
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Poremećaji mokrenja	-	-	Manje često
	Noćno mokrenje	-	-	Manje često
	Polakiurija	-	-	Manje često
	Zatajenje bubrega	-	Manje često	-
	Akutno zatajenje bubrega	-	Rijetko	-
	Anurija/oligurija	-	Rijetko*	-

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost		
		Atorvastatin	Perindopril	Amlodipin
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Impotencija/erektilna disfunkcija	-	Manje često	Manje često
	Ginekomastija	Vrlo rijetko	-	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija	Manje često	Često	Često
	Umor	Manje često	-	Često
	Edem	-	-	Vrlo često
	Bolovi u prsima	Manje često	Manje često*	Manje često
	Bol	-	-	Manje često
	Slabost	Manje često	Manje često*	Manje često
	Periferni edemi	Manje često	Manje često*	
	Pireksija	Manje često	Manje često*	-
Pretrage	Porast vrijednosti ureje u krvi	-	Manje često*	-
	Porast vrijednosti kreatinina u krvi	-	Manje često*	-
	Povišene vrijednosti jetrenih enzima	-	Rijetko	Vrlo rijetko**
	Povišene vrijednosti bilirubina u krvi	-	Rijetko	-
	Povišenje tjelesne težine	Manje često	-	Manje često
	Urin pozitivan na prisutnost leukocita	Manje često	-	-
	Smanjenje tjelesne težine	-	-	Manje često
	Poremećaji testova jetrene funkcije	Često	-	-
	Povišena kreatin kinaza u krvi	Često	-	-
	Pad vrijednosti hemoglobina i hematokrita	-	Vrlo rijetko	-
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Padovi	-	Manje često*	-

* Učestalost izračunata iz kliničkih ispitivanja za nuspojave zabilježene iz spontanijh prijava

**Najčešće povezano s kolestazom

Kao i kod ostalih inhibitora HMG-CoA reduktaze, u bolesnika koji su uzimali atorvastatin prijavljen je porast serumskih transaminaza. Te su promjene obično bile blage i prolazne te nisu zahtijevale prekid liječenja. Klinički značajan porast (više nego tri puta veći od gornje granice normale) koncentracije serumskih transaminaza uočen je u 0,8 % bolesnika koji su uzimali atorvastatin. Taj je porast ovisio o dozi i u svih je bolesnika bio reverzibilan.

Porast koncentracije serumske kreatin kinaze (CK) više nego tri puta veći od gornje granice normale uočen je u 2,5 % bolesnika koji su uzimali atorvastatin, što je slično vrijednosti uočenoj u kliničkim ispitivanjima ostalih inhibitora reduktaze HMG-CoA. Vrijednosti više nego deset puta veće od gornje granice normale zabilježene su u 0,4 % bolesnika koji su uzimali atorvastatin (vidjeti dio 4.4).

Sljedeće su nuspojave primijećene kod primjene nekih statina:

- Seksualna disfunkcija.
- Depresija.
- Pojedini slučajevi intersticijske bolesti pluća, posebice uz dugotrajnu terapiju (vidjeti dio 4.4).

- Dijabetes mellitus: učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti faktora rizika (glukoza natašte $\geq 5,6$ mmol/L, BMI >30 kg/m², povišeni trigliceridi, hipertenzija u anamnezi).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu:

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Predoziranje

Nema podataka o predoziranju Lipertanceom u ljudi.

Atorvastatin:

Simptomi i liječenje

Specifično liječenje predoziranja atorvastatinom nije dostupno. Ako dođe do toga, bolesnika treba simptomatski liječiti te treba primijeniti suportivnu terapiju prema potrebi. Treba pratiti funkciju jetre i razinu kreatin kinaze. Zbog opsežnog vezanja lijeka za proteine plazme, ne može se očekivati da bi hemodijaliza znatnije povećala klirens atorvastatina.

Perindopril:

Simptomi:

Među simptome povezane s predoziranjem ACE inhibitorima ubrajaju se hipotenzija, cirkulacijski šok, poremećaji elektrolita, zatajenje bubrega, hiperventilacija, tahikardija, palpitacije, bradikardija, omaglica, anksioznost i kašalj.

Liječenje:

Preporučeno liječenje pri predoziranju je intravenska infuzija 0,9%-tne otopine natrijevog klorida (9 mg/ml). Nastupi li hipotenzija, bolesnika treba staviti u položaj predviđen za stanje šoka. Ako je moguće, valja razmotriti i davanje infuzije angiotenzina II i/ili intravenskih kateholamina. Perindopril se iz sistemskog krvotoka može ukloniti hemodijalizom (vidjeti dio 4.4). Postavljanje stimulatora srca indicirano je u slučaju bradikardije koja ne reagira na liječenje. Treba neprekidno provjeravati vitalne znakove, te razinu serumskih elektrolita i kreatinina.

Amlodipin:

Ograničeni su podaci o namjernom predoziranju amlodipinom u ljudi.

Simptomi:

Dostupni podaci ukazuju na to da bi značajno predoziranje moglo izazvati prekomjernu perifernu vazodilataciju i moguću refleksnu tahikardiju. Zabilježeni su i slučajevi značajne i vjerojatno produljene sustavne hipotenzije sve do šoka sa smrtnim ishodom.

Prijavljeni su rijetki slučajevi nekardiogenog plućnog edema kao posljedice predoziranja amlodipinom, koji se može manifestirati s odgođenim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtijevati respiratornu potporu. Rano uvedene mjere oživljavanja (uključujući preopterećenje tekućinom) radi održavanja perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti precipitirajući čimbenici.

Liječenje:

Klinički značajna hipotenzija uzrokovana predoziranjem amlodipinom zahtijeva aktivnu kardiovaskularnu potporu, uključujući često praćenje funkcije srca i disanja, povišen položaj ekstremiteta i pažljivo praćenje volumena tekućine u cirkulaciji te volumena izlučene mokraće. Vazokonstriktor može biti koristan u

uspostavljanju vaskularnoga tonusa i krvnoga tlaka, pod uvjetom da nema kontraindikacija za njegovu primjenu. Intravenski primijenjen kalcijev glukonat može pomoći u suzbijanju učinaka blokade kalcijevih kanala. Lavaža želuca može biti korisna u nekim slučajevima. Primjena aktivnog ugljena unutar dva sata nakon primjene 10 mg amlodipina značajno je smanjila apsorpciju amlodipina u zdravih dobrovoljaca. Kako se amlodipin u velikoj mjeri veže za proteine plazme, dijaliza vjerojatno ne bi bila korisna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji modificiraju lipide u kombinaciji s drugim lijekovima, atorvastatin, amlodipin i perindopril

ATK oznaka: C10BX11

Mehanizam djelovanja:

Atorvastatin

Atorvastatin je selektivni, kompetitivni inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji konvertira pretvorbu 3-hidroksi-3 metilglutaril koenzima A u mevalonat, prekursor sterola uključujući kolesterol. U jetri se trigliceridi i kolesterol ugrađuju u lipoproteine vrlo niske gustoće (VLDL) i otpuštaju u plazmu kojom se prenose u periferna tkiva. Iz VLDL-a nastaje lipoprotein male gustoće (LDL), koji se primarno katabolizira putem receptora visokog afiniteta za LDL (LDL receptor).

Perindopril

Perindopril je inhibitor enzima koji katalizira pretvorbu angiotenzina I u angiotenzin II (angiotenzin konvertirajući enzim, ACE). Enzim konvertaza, ili kinaza, je egzopeptidaza koja omogućava pretvorbu angiotenzina I u vazokonstriktorski angiotenzin II, kao i pretvorbu vazodilatatora bradikininu u nedjelatni heptapeptid. Inhibicijom ACE smanjuje se razina angiotenzina II u plazmi, zbog čega raste aktivnost renina u plazmi (inhibicijom negativne povratne sprege pri oslobađanju renina), a smanjuje se lučenje aldosterona. Budući da ACE inaktivira bradikinin, inhibicijom ACE povećava se i sistemska i lokalna aktivnost sustava kalikrein-kinin (a time i aktivacija prostaglandinskog sustava). Moguće je da taj mehanizam pridonosi djelovanju ACE inhibitora na snižavanje krvnog tlaka i da je djelomice odgovoran za neke od njihovih nuspojava (npr. kašalj).

Perindopril djeluje putem svog djelatnog metabolita perindoprilata. Ostali metaboliti ne pokazuju sposobnost inhibicije ACE *in vitro*.

Amlodipin

Amlodipin je inhibitor dotoka kalcijevih iona dihidropiridinske grupe (blokator sporih kanala ili antagonist kalcijevih iona) i inhibira transmembranski dotok kalcijevih iona u srčani mišić i glatke mišiće krvnih žila.

Farmakodinamički učinci:

Atorvastatin

Atorvastatin snižava razinu kolesterola i lipoproteina u plazmi inhibirajući HMG-CoA reduktazu i posljedično sintezu kolesterola u jetri, te povećava broj LDL receptora na površini stanica jetre za bolji unos i katabolizam LDL-a.

Atorvastatin smanjuje stvaranje i broj čestica LDL-a. Također povećava aktivnost LDL receptora što rezultira povoljnijom promjenom kakvoće cirkulirajućih LDL čestica u krvi. Atorvastatin učinkovito smanjuje koncentraciju LDL-kolesterola u bolesnika s obiteljskom homozigotnom hiperkolesterolemijom koji obično ne reagiraju dobro na liječenje hipolipemicima.

Perindopril

Hipertenzija:

Perindopril djeluje pri svim stupnjevima hipertenzije: blagoj, umjerenoj i teškoj. Snižava sistolički i dijastolički arterijski tlak u ležećem i stojećem položaju.

Perindopril smanjuje otpor u perifernim krvnim žilama, čime se snizuje krvni tlak. Posljedica toga je pojačan protok krvi kroz periferne krvne žile, bez utjecaja na puls.

Protjecanje krvi kroz bubrege u pravilu se pojačava, pri čemu glomerularna filtracija (GFR) u pravilu ostaje nepromijenjena.

Zatajenje srca:

Perindopril smanjuje rad srca smanjenjem punjenja ("pre-load") i pražnjenja ("after-load") srca.

Amlodipin

Mehanizam antihipertenzivnog djelovanja amlodipina temelji se na izravnom učinku opuštanja glatkih mišića krvnih žila. Točan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu nije u potpunosti utvrđen, međutim, amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje na sljedeća dva načina:

1) Amlodipin širi periferne arteriole i time smanjuje ukupan periferni otpor (tlačno opterećenje). Kako srčana frekvencija ostaje stabilna, opterećenje srca smanjuje potrošnju energije u miokardu i potrebu za kisikom.

2) Mehanizam djelovanja amlodipina također vjerojatno uključuje širenje glavnih koronarnih arterija i arteriola, kako u normalnim tako i u ishemijskim područjima. Širenjem se povećava dotok kisika u miokard u bolesnika sa spazmom koronarnih arterija (Prinzmetalova ili varijantna angina).

Klinička djelotvornost i sigurnost:

Učinci Lipertancea na morbiditet i mortalitet nisu istraženi.

Atorvastatin

U ispitivanjima učinka pojedinih doza atorvastatina pokazalo se da on snižava koncentraciju ukupnog kolesterola (UK) (30% - 46%), LDL-kolesterola (41% - 61%), apolipoproteina B (34% - 50%) i triglicerida (14% - 33%) te da je istodobno uzrokovao varijabilno povećanje razine HDL-kolesterola i apolipoproteina A1. Ti su rezultati konzistentni u bolesnika s obiteljskom heterozigotnom hiperkolesterolemijom, s oblicima hiperkolesterolemije koje nisu obiteljski te s miješanom hiperlipidemijom, uključujući bolesnike s dijabetesom melitusom neovisnim o inzulinu.

Dokazano je da smanjenje koncentracije ukupnog kolesterola, LDL-kolesterola i apolipoproteina B smanjuje opasnost od kardiovaskularnih događaja te kardiovaskularne smrtnosti.

Homozigotna obiteljska hiperkolesterolemija

U jednom multicentričnom otvorenom istraživanju u trajanju od 8 tjedana koje je uključivalo mogućnost faze nastavka ispitivanja neodređenog vremenskog trajanja i 335 bolesnika, 89 bolesnika je imalo homozigotnu obiteljsku hiperkolesterolemiju. Kod navedenih 89 bolesnika, srednji postotak smanjenja LDL-kolesterola bio je otprilike 20%. Atorvastatin je primijenjen u dozama od najviše 80 mg/dan.

Prevenција kardiovaskularne bolesti

ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) je randomizirano kliničko ispitivanje uz 2x2 faktorijalni dizajn, u kojoj su uspoređivana dva različita antihipertenzivna režima liječenja u ukupno 19 257 bolesnika (ASCOT-BPLA – *blood pressure lowering arm*), kao i učinak dodatka 10 mg atorvastatina u usporedbi s placebom u 10 305 bolesnika (ASCOT-LLA – *lipid lowering arm*) na smrtonosne i nesmrtonosne koronarne događaje.

Učinci atorvastatina na smrtonosne i nesmrtonosne koronarne događaje ispitan je u hipertenzivnih bolesnika u dobi između 40 i 79 godina bez prethodnog infarkta miokarda (IM) ili liječenja angine pectoris te s razinom ukupnog kolesterola (UK) $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Nadalje, svi su bolesnici imali najmanje 3 od sljedećih predefiniranih kardiovaskularnih čimbenika rizika: muški spol, dob ≥ 55 godina, pušenje, dijabetes, povijest preuranjene KBS (koronarne bolesti srca) među rođacima prvog koljena, UK: HDL-kolesterola > 6 ,

bolest perifernih krvnih žila, hipertrofija lijeve klijetke, prethodni cerebrovaskularni događaj, specifične EKG abnormalnosti, proteinurija/albuminurija.

Bolesnici su liječeni antihipertenzivnim režimom koji se temeljio na amlodipinu ili atenololu. Kako bi se postigle ciljne vrijednosti krvnog tlaka ($<140/90$ mmHg za bolesnike bez dijabetesa, odnosno $<130/80$ mmHg za dijabetičare), u skupini koja je dobivala amlodipin mogao se u terapiju dodati perindopril, a u skupini koja je dobivala atenolol, bendroflumetijazid. Bolesnici su liječeni antihipertenzivnom terapijom (liječenje temeljeno na amlodipinu ili atenololu) uz atorvastatin 10 mg ($n=5168$) ili placebo ($n=5137$).

Kombinacija amlodipina i atorvastatina imala je za posljedicu značajno smanjenje rizika kompozitnog primarnog ishoda smrtonosne koronarne bolesti srca i ne-smrtonosnog infarkta miokarda od 53% (95% CI [0,31; 0,69] $p<0,0001$) u usporedbi sa skupinom amlodipin + placebo i 39% (95% CI [0,08; 0,59] $p<0,016$) u usporedbi sa skupinom atenolol + atorvastatin.

U podskupini bolesnika iz studije ASCOT-LLA, definirani u post-hoc analizi, koji su istodobno primali atorvastatin, perindopril i amlodipin ($N=1814$), postojalo je 38% smanjenje koronarnih događaja sa smrtnim ishodom i nefatalnog infarkta miokarda (95% CI [0,36; 1,08]) u usporedbi s atorvastatinom, atenololom i bendroflumetijazidom ($N=1978$). Zabilježeno je također značajno sniženje od 24% za ukupne kardiovaskularne događaje i postupke (95%CI [0,59; 0,97]), sniženje od 31% za ukupne koronarne događaje (95% CI [0,48; 1,00]) i značajno sniženje od 50% moždanog udara sa i bez smrtnog ishoda (95% CI [0,29; 0,86]), 39% za kombinirani ishod koji se sastoji od infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, koronarnih događaja sa smrtnim ishodom i koronarnih revaskularizacija (95% CI (0,38; 0,97)) i 42% za kombinirani ishod koji se sastoji od kardiovaskularne smrtnosti, infarkta miokarda i moždanog udara (95% CI [0,40; 0,85]).

Perindopril

Hipertenzija:

Antihipertenzivna je aktivnost najveća 4-6 sati nakon jednokratne doze, a održava se tijekom 24 sata: najslabije djelovanje iznosi oko 87-100% vršnog djelovanja.

Krvni se tlak brzo snižava. U bolesnika koji odgovaraju na liječenje, normalizacija se postiže unutar mjesec dana i održava se bez pojave tahifilaksije.

Nakon obustave lijeka ne javlja se povratni („rebound“) učinak.

Perindopril smanjuje hipertrofiju lijeve klijetke.

Potvrđeno je da perindopril u čovjeka djeluje vazodilatacijski. Poboljšava elastičnost velikih arterija i smanjuje omjer medija:lumen malih arterija.

Kada se daje kao dopunsko liječenje u kombinaciji s tijazidskim diureticima, postiže se aditivni oblik sinergije. Kombinacijom ACE inhibitora i tijazida smanjuje se i rizik od hipokalijemije izazvane davanjem diuretika.

Bolesnici sa stabilnom koronarnom arterijskom bolešću:

Ispitivanje EUROPA bilo je multicentrično, međunarodno, randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje u trajanju od 4 godine.

Dvanaest tisuća dvjesto osamnaest (12218) bolesnika starijih od 18 godina bilo je randomizirano na dobivanje perindopril tert-butilamina od 8 mg (što je ekvivalentno 10 mg perindoprilarginina) ($n=6110$) ili placebo ($n=6108$).

Bolesnici ispitivane populacije imali su dokazanu koronarnu arterijsku bolest bez dokazanih kliničkih znakova zatajavanja srca. Ukupno je 90% bolesnika prije preboljelo srčani infarkt i/ili se podvrglo koronarnoj revaskularizaciji. Većina bolesnika ispitivani lijek dobila je uz uobičajenu terapiju koja je uključivala antitrombocitne lijekove, hipolipemike i betablokatore.

Glavni kriterij učinkovitosti bio je sastavljen od kardiovaskularnog mortaliteta, nefatalnog srčanog infarkta i/ili srčanog zastoja poslije kojeg je bolesnik uspješno oživljen. Liječenje perindoprilom u dozi od 8 mg jedanput na dan dovelo je do značajnog apsolutnog smanjenja u pogledu primarne krajnje točke od 1,9% (smanjenje relativnog rizika za 20%, 95% CI [9,4; 28,6] $p<0,001$).

U bolesnika sa srčanim infarktom i/ili revaskularizacijom u anamnezi u pogledu primarne krajnje točke zabilježeno je apsolutno smanjenje od 2,2%, što odgovara RRR-u od 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] $p<0,001$) u usporedbi s placebom.

Drugo: dvojna inhibicija renin - angiotenzin - aldosteron sustava (RAAS)

Dva velika randomizirana, kontrolirana ispitivanja (ONTARGET (eng. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (eng. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) ispitivala su primjenu kombinacije ACE inhibitora s blokatorom angiotenzin II receptora.

ONTARGET je bilo ispitivanje provedeno u bolesnika s kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili sa šećernom bolešću tipa 2 uz dokaze oštećenja ciljanih organa. VA NEPHRON-D je bilo ispitivanje u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ta ispitivanja nisu pokazala nikakav značajan povoljan učinak na bubrežne i/ili kardiovaskularne ishode i smrtnost, a bio je uočen povećani rizik od hiperkalijemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u usporedbi s monoterapijom. S obzirom na njihova slična farmakodinamička svojstva, ti su rezultati relevantni i za druge ACE inhibitore i blokatore angiotenzin II receptora.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora stoga se ne smiju istodobno primjenjivati u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (eng. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bilo ispitivanje osmišljeno za testiranje koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzin II receptora u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i kroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću ili oboje. Ispitivanje je bilo prijevremeno prekinuto zbog povećanog rizika od štetnih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar oboje su numerički bili učestaliji u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo, a štetni događaji i ozbiljni štetni događaji od značaja (hiperkalijemija, hipotenzija i bubrežna disfunkcija) bili su učestalije zabilježeni u skupini koja je primala aliskiren nego u onoj koja je primala placebo.

Amlodipin

U bolesnika s hipertenzijom, doziranje jednom dnevno omogućuje klinički značajno sniženje krvnog tlaka (u ležećem i u uspravnom položaju) tijekom razdoblja od 24 sata. Zbog polagana nastupa djelovanja, terapija amlodipinom nije praćena akutnom hipotenzijom.

U bolesnika s anginom, primjena amlodipina jednom dnevno povećava ukupno vrijeme podnošenja napora, odgađa pojavu napada angine i odgađa pojavu snižavanja ST intervala za 1 mm. Amlodipin smanjuje i učestalost napada angine i uzimanje tableta gliceriltrinitrata.

Amlodipin nije povezan ni sa kakvim nepoželjnim metaboličkim učincima ili promjenama lipida plazme, te je prikladan za primjenu u bolesnika s astmom, dijabetesom i gihtom.

Primjena u bolesnika s koronarnom bolešću srca (KBS)

Djelotvornost amlodipina u prevenciji kliničkih događaja u bolesnika s koronarnom bolešću srca (KBS-om) ispitivana je u neovisnom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko-slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju na 1997 bolesnika: usporedba amlodipina u odnosu na enalapril obzirom na sprečavanje pojave tromboze (CAMELOT, eng. *Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*). Ukupno 663 bolesnika bila su na terapiji amlodipinom 5-10 mg, 673 na terapiji enalaprilom 10-20 mg, a 655 bolesnika primalo je placebo, kao dodatak standardnoj terapiji koja uključuje statine, beta blokatore, diuretike i acetilsalicilnu kiselinu, kroz 2 godine. Ključni pokazatelji djelotvornosti prikazani su u tablici niže. Rezultati upućuju da je liječenje amlodipinom bilo povezano s manjim brojem hospitalizacija zbog angine i postupaka revaskularizacije u bolesnika s KBS-om.

Incidencija značajnih kliničkih ishoda za CAMELOT

Ishodi	<u>Stope kardiovaskularnih događaja,</u> <u>Broj (%)</u>			<u>Amlodipin vs. Placebo</u>	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Omjer hazarda (95% CI)	P vrijednost
<u>Primarni ishod</u>					
Kardiovaskularni štetni događaji	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Pojedine komponente</u>					

Koronarna revaskularizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizacija zbog angine	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nefatalni IM	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Moždani udar ili TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Kardiovaskularna smrt	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizacija zbog KZS	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Reanimacija zbog zastoja srca	0	4 (0,6)	1 (0,1)	nije primjenjivo	0,04
Novi nastup periferne vaskularne bolesti	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Kratice: KZS = kongestivno zatajenje srca; CI = interval pouzdanosti; IM = infarkt miokarda; TIA = prolazni ishemični napadaj.

Primjena u bolesnika sa zatajenjem srca

Hemodinamičke studije i klinička ispitivanja koja se temelje na opterećenju u bolesnika sa zatajenjem srca skupine II-IV po NYHA pokazala su da amlodipin nije doveo do kliničkog pogoršanja, prema rezultatima podnošenja napora i ejekcijske frakcije lijevog ventrikula te kliničke simptomatologije.

Placebom kontrolirano ispitivanje (PRAISE) osmišljeno za evaluaciju bolesnika u NYHA skupini III-IV bolesnika sa zatajenjem srca koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitore pokazalo je da amlodipin nije doveo do povećanog rizika od mortaliteta ili kombiniranog rizika od mortaliteta i morbiditeta uz zatajenje srca.

U nastavku dugotrajnog placebom kontroliranog ispitivanja (PRAISE-2) u bolesnika sa zatajivanjem srca NYHA klase III i IV bez kliničkih simptoma ili objektivnog nalaza za ishemijsku bolest u podlozi, a koji su uzimali stabilne doze ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, nije zabilježen utjecaj amlodipina na ukupnu kardiovaskularnu smrtnost. U istih bolesnika zabilježena je veća učestalost plućnog edema povezana s primjenom amlodipina.

Liječenje za prevenciju srčanog udara (ALLHAT)

Randomizirano, dvostruko-slijepo ispitivanje morbiditeta i mortaliteta pod nazivom *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) provedeno je s ciljem usporedbe novijih lijekova: amlodipin 2,5 - 10 mg/dan (blokator kalcijevih kanala) ili lizinopril 10 - 40 mg/dan (ACE inhibitor) kao terapija prve linije s tijazidskim diuretikom, klortalidonom u dozi 12,5 - 25 mg/dan u liječenju blage do umjerene hipertenzije.

Ukupno je randomizirano 33 357 bolesnika s hipertenzijom, starijih od 55 godina, koji su praćeni u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni čimbenik rizika koronarne bolesti srca uključujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (>6 mjeseci prije uključivanja) ili dokumentiranu drugu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (ukupno 51,5%), šećernu bolest tipa II (36,1%), HDL kolesterol <35 mg/dl (11,6%), elektrokardiogramom ili ehokardiogramom dijagnosticiranu hipertrofiju lijevog ventrikula (20,9%), aktivno pušenje (21,9%).

Primarna mjera ishoda bila je sastavljena od fatalne koronarne bolesti srca ili ne-fatalnog infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom ishodu između terapije koja se temeljila na amlodipinu i terapije koja se temeljila na klortalidonu: RR 0,98 (95% CI [0,90-1,07] p=0,65). Među sekundarnim ishodima, incidencija zatajivanja srca (komponenta udruženog kardiovaskularnog cilja ispitivanja), bila je značajno viša u skupini liječenoj amlodipinom u usporedbi s klortalidonskom grupom (10,2% prema 7,7% RR 1,38, (95% CI [1,25-1,52] p<0,001)). Ipak, nije bilo značajnije razlike u smrtnosti zbog svih uzroka između amlodipinske i klortalidonske skupine (RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o primjeni Lipertancea u djece.

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja Lipertancea u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju koronarne arterijske bolesti srca, hipertenzije i povišenog kolesterola (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kliničko ispitivanje interakcija lijekova, provedeno na zdravim dobrovoljcima, pokazalo je da istovremena primjena 40 mg atorvastatina, 10 mg perindoprilarginina i 10 mg amlodipina rezultirala s 23% povećanjem AUC atorvastatina koje nije klinički značajno. Maksimalna koncentracija perindoprila je povećana za oko 19%, ali nije bilo utjecaja na aktivni metabolit perindoprilat. Brzina i stupanj apsorpcije amlodipina primijenjenog istovremeno s atorvastatinom i perindoprilom se nije razlikovala od brzine i stupnja apsorpcije amlodipina primijenjenog samostalno.

Atorvastatin:

Apsorpcija

Atorvastatin se brzo apsorbira, najviše koncentracije u plazmi (C_{max}) se postižu unutar 1 do 2 sata. Obim apsorpcije povećava se razmjerno dozi atorvastatina. Apsolutna bioraspoloživost atorvastatina (izvornog lijeka) je otprilike 12%, a sustavna raspoloživost inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze je otprilike 30%. Niska sustavna raspoloživost pripisuje se presustavnom klirensu u gastrointestinalnoj sluznici i/ili metabolizmu prvog prolaska kroz jetru.

Distribucija

Srednja vrijednost volumena raspodjele atorvastatina je otprilike 381 litra. Atorvastatin se $\geq 98\%$ veže za proteine plazme.

Biotransformacija

Atorvastatin se metabolizira putem citokroma P450 3A4 u orto- i parahidroksilirane derivate i različite produkte β -oksidacije. Izuzev drugih puteva, ti se derivati dalje metaboliziraju glukuronidacijom. Inhibicija HMG-CoA reduktaze orto- i parahidroksiliranim metabolitima ekvivalentna je inhibiciji atorvastatinom *in vitro*. Približno 70% cirkulirajuće inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze odnosi se na aktivne metabolite.

Eliminacija

Atorvastatin se primarno izlučuje preko žuči nakon metabolizma u jetri i/ili izvan nje. No čini se da lijek u znatnijoj mjeri ne podliježe enterohepatičkoj recirkulaciji. Prosječno poluvrijeme eliminacije u plazmi čovjeka je oko 14 sati. Poluvrijeme inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze je 20 do 30 sati, zbog doprinosa aktivnih metabolita.

Atorvastatin je supstrat jetrenih transportera, polipeptida za prijenos organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina supstrati su OATP1B1. Atorvastatin je također prepoznat kao supstrat efluksnih transportnih proteina P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (BCRP), što može ograničiti crijevnu apsorpciju i klirens atorvastatina putem žuči.

Posebne populacije

Starije osobe: Plazmatska koncentracija atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita je viša u zdrave starije populacije nego u mlađih odraslih osoba, dok je utjecaj na lipide usporediv.

Spol: Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u žena se razlikuju od onih u muškaraca (žene: približno 20% viši C_{max} te približno 10% niži AUC). Te razlike nisu klinički značajne, niti postoje klinički značajne razlike u djelotvornosti na lipide kod žena i muškaraca.

Oštećena funkcija bubrega: Bolest bubrega ne utječe na koncentraciju atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi, niti na njihovo djelovanje na lipide.

Oštećena funkcija jetre: Plazmatska koncentracija atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita je značajno povišena (približno 16 puta C_{max} i 11 puta AUC) u bolesnika s kroničnom bolesti jetre izazvanom alkoholom (Child-Pugh B).

SLOC1B1 polimorfizam: Ulazak inhibitora HMG-CoA reduktaze u jetru, uključujući atorvastatin, uključuje transportni protein OATP1B1. U bolesnika sa SLOC1B1 polimorfizmom postoji rizik od povećanog izlaganja atorvastatinu, što može dovesti do povećanog rizika od nastanka rabdomiolize (vidjeti dio 4.4). Polimorfizam gena koji kodira transporter OATP1B1 (SLCO1B1 c. 521CC) povezuje se s 2,4-struko većem

izlaganjem atorvastatinu (AUC) nego kod pojedinaca bez ove genotipske varijante (c.521TT). Također je u ovih bolesnika moguć genetički poremećaj ulaska atorvastatina na jetru. Nisu poznate moguće posljedice na djelotvornost.

Perindopril:

Apsorpcija

Perindopril se nakon peroralne primjene brzo apsorbira, a vršna se koncentracija postiže za 1 sat. Poluvrijeme perindoprila u plazmi iznosi 1 sat.

Biotransformacija

Perindopril je predlijek. Oko 27% ukupne količine apsorbiranog perindoprila pretvara se u djelatni metabolit perindoprilat. Osim djelatnog perindoprilata, iz perindoprila nastaje još pet metabolita koji nisu djelatni. Vršna koncentracija perindoprilata u plazmi postiže se unutar 3 do 4 sata.

Budući da se uzimanjem hrane smanjuje pretvorba u perindoprilat, a time i bioraspoloživost, perindoprilarginin treba peroralno uzimati u jednokratnoj dnevnoj dozi, ujutro prije jela.

Linearnost

Dokazana je linearna farmakokinetika između doze perindoprila i njegove koncentracije u plazmi.

Distribucija

Volumen distribucije nevezanog perindoprilata iznosi oko 0,2 l/kg. Vezanje perindoprilata na proteine iznosi 20%, uglavnom na angiotenzin konvertirajući enzim, ali je ovisno o koncentraciji.

Eliminacija

Perindoprilat se eliminira urinom, a poluvrijeme eliminacije nevezane frakcije je oko 17 sati, pa se stanje ravnoteže postiže unutar 4 dana.

Posebne populacije

Starije osobe: Eliminacija perindoprilata je sporija u starijih osoba i bolesnika sa zatajenjem srca ili bubrega.

Oštećena funkcija bubrega: U bolesnika s insuficijencijom bubrega poželjno je prilagođavanje doze, ovisno o stupnju insuficijencije (klirens kreatinina).

Klirens perindoprilata pri dijalizi iznosi 70 ml/min.

Bolesnici sa cirozom: Kinetika perindoprila promijenjena je u bolesnika sa cirozom: jetreni klirens matične molekule je prepolovljen. No količina nastalog perindoprilata se ne smanjuje te dozu ne treba prilagođavati (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Amlodipin:

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene terapijske doze, amlodipin se dobro apsorbira, uz vršne razine u krvi koje postiže za 6 do 12 sati nakon doziranja. Procijenjena apsolutna biološka raspoloživost iznosi između 64% i 80%. Hrana ne utječe na bioraspoloživost amlodipina.

Distribucija

Volumen raspodjele iznosi otprilike 21 l/kg. Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je oko 97,5 % cirkulirajućeg amlodipina vezano na proteine plazme.

Biotransformacija i eliminacija

Terminalno poluvrijeme izlučivanja iz plazme iznosi oko 35-50 sati i sukladno je s doziranjem jednom na dan. Amlodipin se u velikoj mjeri metabolizira u jetri u inaktivne metabolite, dok se 10% djelatne tvari i 60% metabolita izlučuje putem mokraće.

Posebne populacije

Oštećena funkcija jetre: Dostupni su vrlo ograničeni podaci vezani uz primjenu amlodipina u bolesnika s oštećenjem jetre. Bolesnici s insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina, a u vezi s tim i dulje poluvrijeme izlučivanja i povećanje vrijednosti AUC (površina ispod krivulje) za otprilike 40-60%.

Starije osobe: Vrijeme potrebno da se postignu vršne koncentracije amlodipina u plazmi slično je u starijih i mlađih osoba. U starijih se bolesnika klirens amlodipina smanjuje, a u vezi s time povećava se vrijednost AUC i poluvrijeme izlučivanja. Povećanja AUC i poluvremena eliminacije u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca bila su u skladu s očekivanjima s obzirom na dob ispitivanih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička ispitivanja nisu provedena s Lipertanceom.

Atorvastatin:

Reproduktivna toksičnost i utjecaj na plodnost: Postoje dokazi temeljem ispitivanja provedenih na životinjama da inhibitori HMG-CoA reduktaze mogu utjecati na razvoj embrija i fetusa. U štakora, kunića i pasa atorvastatin nije imao utjecaj na plodnost niti je pokazao teratogeno djelovanje. Međutim, pri dozama koje su bile toksične za ženke štakora i kunića, primijećena je toksičnost i za fetus. Primijećen je odgođeni razvoj mladunčadi štakora i smanjeno postnatalno preživljavanje kada su majke izlagane visokim dozama atorvastatina. U štakora postoje dokazi o placentarnom prolasku lijeka. U štakora su koncentracije atorvastatina u plazmi slične onima u mlijeku. Nije poznato izlučuju li se atorvastatin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko.

Karcinogeneza, mutagenesa: Atorvastatin nije pokazao mutageni i klastogeni potencijal u 4 *in vitro* testa i 1 *in vivo* testu. Atorvastatin nije pokazao kancerogeno djelovanje u štakora, ali su visoke doze u miševa (koje su rezultirale u 6 - 11-strukoju AUC 0-24 h koja je postignuta u ljudi pri najvišim preporučenim dozama) pokazale pojavnost hepatocelularnog adenoma u mužjaka i hepatocelularnog karcinoma u ženki.

Perindopril:

Kronična toksičnost: Ispitivanja kronične toksičnosti pri peroralnoj primjeni (štakori i majmuni) pokazala su da je ciljni organ bubreg, a njegova oštećenja reverzibilna.

Reproduktivna toksičnost i utjecaj na plodnost: Ispitivanja reproduktivne toksikologije (štakori, miševi, kunići i majmuni) nisu pokazala ni na kakav znak embriotoksičnosti ni teratogenosti. No pokazalo se da su inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima, kao skupina, imali neželjenih učinaka na kasni fetalni razvoj, uzrokujući smrt ploda i prirodene promjene u glodavaca i kunića: uočena je pojava oštećenja bubrega te povećane perinatalna i postnatalna smrtnost. Nije bilo štetnog utjecaja na plodnost mužjaka niti ženke štakora.

Karcinogeneza, mutagenesa: Nije uočena mutagenost ni u ispitivanjima *in vitro* niti *in vivo*. U dugoročnim ispitivanjima nisu uočeni znaci kancerogenosti u štakora ni u miševa.

Amlodipin:

Reproduktivna toksičnost: Reproductivna ispitivanja na štakorima i miševima pokazala su produljeno trajanje trudnoće, produljeno trajanje poroda kao i smanjenje broja preživjelih mladunčadi pri dozama otprilike 50 puta većim od maksimalne preporučene doze za čovjeka u mg/kg.

Oštećenje plodnosti: Nije bilo učinka na plodnost štakora tretiranih amlodipinom (mužjaci tijekom 64 dana i ženke tijekom 14 dana prije parenja) s dozama do 10 mg/kg/dan (8 puta* veće od maksimalne preporučene doze za čovjeka od 10 mg izračun na bazi mg/m²). U drugom ispitivanju na štakorima, mužjaci su tretirani amlodipinbesilatom tijekom 30 dana, dozom koja je usporediva s ljudskom dozom, izračun na bazi mg/kg, rezultati su pokazali smanjenje koncentracije u plazmi folikul-stimulirajućeg hormona i testosterona kao i smanjenje gustoće sperme te smanjenje broja zrelih spermata i Sertolijevih stanica.

Karcinogeneza, mutagenesa: Ispitivanje na štakorima i miševima koji su tretirani amlodipinom u prehrani tijekom 2 godine, čije koncentracije su izračunate da osiguraju dnevnu dozu od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nije pokazalo karcinogenost. Najveća doza (za miša slična, i za štakora 2 puta* veća od maksimalne preporučene kliničke doze od 10 mg na bazi mg/m²) je bila blizu maksimalne podnošljive doze za miša, ali ne za štakora. Ispitivanja mutagenosti nisu pokazala djelovanje lijeka na gene ili kromosome.

* bazirano na težini bolesnika od 50 kg

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

laktoza hidrat
kalcijev karbonat (E170)
hidroksipropilceluloza (E463)
natrijev škroboglikolat, vrste A
celuloza, mikrokristalična (E460)
maltodekstrin
magnezijev stearat (E470b)

Film ovojnica tablete:

glicerol (E422)
hipromeloza (E464)
makrogol 6000
magnezijev stearat (E470b)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Nakon otvaranja spremnika od polietilena visoke gustoće sa 100 tableta, tablete se moraju upotrijebiti unutar 100 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

PP spremnik: Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

HDPE spremnik (sve osim HDPE bočice sa 100 tableta) (jačina 40/10/10 mg): Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

HDPE spremnik (samo za HDPE bočicu sa 100 tableta) (jačina 40/10/10 mg): Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

28 filmom obloženih tableta u polipropilenskom spremniku za tablete sa čepom od polietilena niske gustoće. Čep sadrži sredstvo za sušenje. Spremnik za jačinu 10 mg/5 mg/5 mg sadrži usporivač protoka od polietilena niske gustoće.

30 filmom obloženih tableta u polipropilenskom spremniku za tablete sa čepom od polietilena niske gustoće. Čep sadrži sredstvo za sušenje. Spremnik za jačinu 10 mg/5 mg/5 mg sadrži usporivač protoka od polietilena niske gustoće.

100 filmom obloženih tableta u spremniku za tablete od polietilena visoke gustoće s polipropilenskim zatvaračem s navojem. Zatvarač s navojem sadrži sredstvo za sušenje. Spremnik sadrži kapsule kao sredstvo za sušenje.

Kutija s 28, 30, 84 (3 spremnika za tablete s 30 tableta), 90 (3 spremnika za tablete s 30 tableta) ili 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Servier Pharma d.o.o.
Ulica Grge Tuškana 37
10000 Zagreb
Hrvatska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lipertance 20 mg/5 mg/5 mg filmom obložene tablete: HR-H-295218551
Lipertance 20 mg/10 mg/5 mg filmom obložene tablete: HR-H-818657827
Lipertance 20 mg/10 mg/10 mg filmom obložene tablete: HR-H-191076644
Lipertance 40 mg/10 mg/10 mg filmom obložene tablete: HR-H-236429430

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

26.08.2015./14.07.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09.05.2025.