

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Lipertance[®], 10 mg/5 mg/5 mg, film tableta
Lipertance[®], 20 mg/5 mg/5 mg, film tableta
Lipertance[®], 20 mg/5 mg/10 mg, film tableta
Lipertance[®], 20 mg/10 mg/10 mg, film tableta
Lipertance[®], 40 mg/10 mg/10 mg, film tableta

INN: atorvastatin/amlodipin/perindopril

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lipertance, film tableta, 10 mg/5 mg/5 mg: Jedna film tableta sadrži 10,82 mg atorvastatin-kalcijum, trihidrata (što odgovara 10 mg atorvastatina), 6,935 mg amlodipin-besilata (što odgovara 5 mg amlodipina) i 5 mg perindopril-arginina (što odgovara 3,395 mg perindoprila).

Lipertance, film tableta, 20 mg/5 mg/5 mg: Jedna film tableta sadrži 21,64 mg atorvastatin-kalcijum, trihidrata (što odgovara 20 mg atorvastatina), 6,935 mg amlodipin-besilata (što odgovara 5 mg amlodipina) i 5 mg perindopril-arginina (što odgovara 3,395 mg perindoprila).

Lipertance, film tableta, 20 mg/5 mg/10 mg: Jedna film tableta sadrži 21,64 mg atorvastatin-kalcijum, trihidrata (što odgovara 20 mg atorvastatina), 6,935 mg amlodipin-besilata (što odgovara 5 mg amlodipina) i 10 mg perindopril-arginina (što odgovara 6,79 mg perindoprila).

Lipertance, film tableta, 20 mg/10 mg/10 mg: Jedna film tableta sadrži 21,64 mg atorvastatin-kalcijum, trihidrata (što odgovara 20 mg atorvastatina), 13,87 mg amlodipin-besilata (što odgovara 10 mg amlodipina) i 10 mg perindopril-arginina (što odgovara 6,79 mg perindoprila).

Lipertance, film tableta, 40 mg/10 mg/10 mg: Jedna film tableta sadrži 43,28 mg atorvastatin-kalcijum, trihidrata (što odgovara 40 mg atorvastatina), 13,87 mg amlodipin-besilata (što odgovara 10 mg amlodipina) i 10 mg perindopril-arginina (što odgovara 6,79 mg perindoprila).


Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom


Lipertance, film tableta, 10 mg/5 mg/5 mg: Jedna film tableta sadrži 27,46 mg laktoza, monohidrata.
Lipertance, film tableta, 20 mg/5 mg/5 mg: Jedna film tableta sadrži 54,92 mg laktoza, monohidrata.
Lipertance, film tableta, 20 mg/5 mg/10 mg: Jedna film tableta sadrži 54,92 mg laktoza, monohidrata.
Lipertance, film tableta, 20 mg/10 mg/10 mg: Jedna film tableta sadrži 54,92 mg laktoza, monohidrata.
Lipertance, film tableta, 40 mg/10 mg/10 mg: Jedna film tableta sadrži 109,84 mg laktoza, monohidrata.


Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.


3. FARMACEUTSKI OBLIK


Film tableta.

Lipertance, film tableta, 10 mg/5 mg/5 mg: Žuta, okrugla, film tableta, sa utisnutom oznakom „1“ sa jedne i „“ sa druge strane.

Lipertance, film tableta, 20 mg/5 mg/5 mg: Žuta, okrugla, film tableta, sa utisnutom oznakom „2“ sa jedne i „“ sa druge strane.

Lipertance, film tableta, 20 mg/5 mg/10 mg: Žuta, film tableta kvadratnog oblika, sa utisnutom oznakom „3“ sa jedne i „“ sa druge strane.

Lipertance, film tableta, 20 mg/10 mg/10 mg: Žuta, eliptična, film tableta, sa utisnutom oznakom „4“ sa jedne i „“ sa druge strane.

Lipertance, film tableta, 40 mg/10 mg/10 mg: Žuta, eliptična, film tableta, sa utisnutom oznakom „5“ sa jedne i „“ sa druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lipertance je indikovano za lečenje esencijalne hipertenzije i/ili stabilne bolesti koronarnih arterija koje su udružene sa primarnom hiperholesterolemijom ili kombinovanom (mešovitom) hiperlipidemijom, kao supstituciona terapija kod odraslih pacijenata čija je bolest adekvatno kontrolisana istovremenom primenom perindopрила, amlodipina i atorvastatina, i u istim dozama kao u fiksnoj kombinaciji.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Uobičajena doza je jedna tableta jednom dnevno.

Fiksna kombinacija nije pogodna za inicijalnu terapiju.

Ako je potrebna promena doze, titriranje je potrebno sprovesti sa pojedinačnim komponentama.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.4)

Lipertance se može primeniti kod pacijenata sa vrednostima klirensa kreatinina ≥ 60 mL/min, ali lek nije odgovarajući za pacijente sa vrednostima klirensa kreatinina < 60 mL/min. Kod ovih pacijenata se preporučuje individualna titracija doza svake pojedinačne komponente.

Starije osobe (videti odeljke 4.4 i 5.2)

Stariji pacijenti mogu biti lečeni lekom Lipertance u skladu sa njihovom bubrežnom funkcijom.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.2)

Lipertance treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa oštećenjem jetre. Lipertance je kontraindikovano kod pacijenata sa aktivnom bolešću jetre.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Lipertance kod dece i adolescenata nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka. Stoga se upotreba ovog leka ne preporučuje kod dece i adolescenata.

Način primene

Oralna primena.

Tableta leka Lipertance treba da se uzima jednom dnevno, ujutru pre obroka.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu, ili na neki drugi ACE inhibitor, ili derivate dihidropiridina, ili statine, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;

- Aktivna bolest jetre ili neobjašnjive trajno povišene vrednosti serumskih transaminaza, koje premašuju vrednosti tri puta veće od gornje granice normale;
- Tokom trudnoće i dojenja, kao i kod žena u reproduktivnom periodu, koje ne preduzimaju adekvatne mere kontracepcije (videti odeljak 4.6);
- Teška hipotenzija;
- Šok (uključujući i kardiogeni šok);
- Opstrukcija izlaznog trakta leve komore (npr. stenoza aorte visokog stepena);
- Hemodinamski nestabilna srčana insuficijencija nakon akutnog infarkta miokarda;
- Angioedem u anamnezi (*Quincke*-ov edem) povezan sa prethodnom primenom ACE inhibitora;
- Hereditarni ili idiopatski angioedem;
- Istovremena upotreba sa aliskirenom kod pacijenata sa dijabetes melitusom ili oštećenjem bubrega (GFR < 60 mL/min/1,73 m²) (videti odeljke 4.5 i 5.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sva posebna upozorenja i mere opreza koja se odnose na atorvastatin, amlodipin i perindopril su primenljiva i na lek Lipertance.

Uticaj na jetru:

Zbog atorvastatina koji je aktivna supstanca leka Lipertance, potrebno je da se periodično sprovode testovi za ispitivanje funkcije jetre. Testovi funkcije jetre moraju da se urade kod pacijenata kod kojih se javi bilo koji znak ili simptomi koji ukazuju na oštećenje jetre. Pacijenti kod kojih se pojave povećane vrednosti transaminaza moraju se pratiti dok se vrednosti ne normalizuju. Ukoliko povećanje vrednosti transaminaza, koje premašuju vrednosti tri puta veće od gornje granice normalnih vrednosti potraje, preporučuje se smanjivanje doze atorvastatina korišćenjem pojedinačnih komponenti, ili obustavljanje primene atorvastatina (videti odeljak 4.8). Lipertance treba koristiti oprezno kod pacijenata koji unose znatne količine alkohola i/ili imaju u anamnezi bolest jetre.

Upotreba ACE inhibitora je u retkim slučajevima bila povezana sa sindromom koji počinje sa holestatskom žuticom i progredira u fulminantnu hepatičku nekrozu, a (ponekad) i smrt. Mehanizam nastanka ovog sindroma je nepoznat. Kod pacijenata kod kojih dođe do pojave žutice, ili do povišenja vrednosti hepatičkih enzima u toku terapije lekom Lipertance, treba ukinuti primenu leka Lipertance, i obezbediti odgovarajuće medicinsko praćenje (videti odeljak 4.8).

Poluvreme eliminacije amlodipina je produženo, dok su vrednosti PIK više kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Ne postoje preporuke za doziranje. Potrebno je pažljivo praćenje pacijenata koji primaju lek Lipertance, a imaju tešku insuficijenciju jetre.

S obzirom na dejstva atorvastatina, amlodipina i perindopрила, lek Lipertance je kontraindikovano kod pacijenata sa aktivnom bolešću jetre, ili sa neobjašnjivim, trajnim povećanjem serumskih transaminaza koje premašuje vrednosti tri puta veće od gornje granice normalnih vrednosti. Lek Lipertance treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, kao i pacijentima koji unose znatne količine alkohola i/ili imaju u anamnezi bolest jetre. Ukoliko je potrebno prilagoditi dozu leka, titraciju je potrebno sprovesti pojedinačnim komponentama.

Uticaj na skeletne mišiće:

Atorvastatin, kao i drugi inhibitori HMG CoA reduktaze, može, u retkim slučajevima, imati uticaja na skeletne mišiće i izazvati mialgiju, miozitis i miopatiju sa progresijom do rabdomiolize, potencijalno po život ugrožavajućeg stanja koje se karakteriše značajnim povišenjem vrednosti kreatin kinaze (CK) > 10 x GGN, mioglobinemijom i mioglobinurijom, a što može voditi ka bubrežnoj insuficijenciji.

Određivanje kreatin-kinaze:

Vrednosti kreatin-kinaze (CK) ne treba određivati nakon fizičkog napora ili u prisustvu drugih faktora koji dovode do povećanja CK, zato što to može otežati interpretaciju rezultata. Ukoliko su

vrednosti CK znatno povišene ($> 5 \times \text{GGN}$) pre početka terapije, ponovno merenje treba izvršiti nakon 5 do 7 dana da bi se rezultati potvrdili.

Pre lečenja:

Atorvastatin treba sa posebnim oprezom propisivati pacijentima sa predisponirajućim faktorima za razvoj rabdomiolize. Nivo CK treba izmeriti pre uvođenja statina u terapiju kod pacijenata sa sledećim stanjima:

- Oštećenje bubrega.
- Hipotireoidizam.
- Nasledni poremećaji mišićnog sistema u ličnoj ili porodičnoj anamnezi.
- Mišićna toksičnost uzrokovana statinima ili fibratima u anamnezi.
- Oboljenje jetre u anamnezi i/ili kod pacijenata koji konzumiraju značajno veće količine alkohola.
- Kod starijih pacijenata (starost > 70 godina), neophodnost ovih merenja treba razmotriti uzimajući u obzir prisustvo dugih predisponirajućih faktora za razvoj rabdomiolize.
- U situacijama kada može doći do povećanja nivoa atorvastatina u plazmi, kao što su interakcije (videti odeljak 4.5) i kod posebnih populacija, uključujući genetske subpopulacije (videti odeljak 5.2).

U takvim situacijama, treba razmotriti rizike i moguće koristi od terapije, pri čemu se preporučuje kliničko praćenje pacijenta.

U slučaju da su vrednosti CK znatno povišene ($> 5 \times \text{GGN}$), lečenje ne treba započinjati.

Za vreme lečenja:

- Pacijente treba savetovati da hitno prijave bol u mišićima, grčeve ili slabost, naročito ako su praćeni malaksalošću ili povišenom temperaturom.
- Ukoliko se ovi simptomi pojave tokom primene leka Lipertance, treba odrediti vrednosti CK. Ukoliko su ove vrednosti značajno povišene ($> 5 \times \text{GGN}$), lečenje treba prekinuti.
- Ukoliko su simptomi u mišićima ozbiljni i dovode do svakodnevnih nelagodnosti, čak i kad su CK vrednosti povišene $\leq 5 \times \text{GGN}$, treba razmotriti prekid lečenja.
- Ukoliko simptomi nestanu i CK vrednosti se vrate na normalu, može se razmotriti ponovo uvođenje atorvastatina, ili uvođenje alternativnog statina u najmanjoj dozi, ali uz strogi nadzor.
- Lipertance treba ukinuti odmah ako se pojavi klinički značajno povećanje CK ($> 10 \times \text{GGN}$), kao i u slučaju da se ustanovi rabdomioliza, ili se na nju sumnja.

Istovremena terapija drugim lekovima:

Zbog prisustva atorvastatina, rizik od rabdomiolize je povećan kada se Lipertance primenjuje istovremeno sa određenim lekovima koji mogu povećati koncentracije atorvastatina u plazmi, kao što su snažni inhibitori CYP3A4 ili transportnih proteina (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol i inhibitori HIV proteaze uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir itd.). Rizik od miopatije takođe može biti povećan kod istovremene upotrebe gemfibrozila i drugih derivata fibrinske kiseline, eritromicina, niacina i ezetimiba, telaprevira ili fiksne kombinacije tipranavira/ritonavira. Ukoliko je moguće, treba razmotriti primenu alternativne terapije (kod koje ne dolazi do interakcije) umesto ovih lekova.

Tokom ili nakon terapije nekim statinima vrlo retko je zabeležena pojava imunološki posredovane nekrotizirajuće miopatije (IMNM, eng. *immune-mediated necrotising myopathy*). IMNM se klinički karakteriše perzistentnom slabošću proksimalnih mišića i povišenim vrednostima kreatin kinaze u serumu koje se ne povlače nakon prekida terapije statinom. U slučajevima kada je istovremena primena ovih lekova i leka Lipertance neophodna, treba pažljivo proceniti odnos koristi i rizika takve terapije. Ako pacijenti primenjuju lekove koji povećavaju koncentraciju atorvastatina u plazmi, preporučuju se manje maksimalne doze atorvastatina i, shodno tome, smanjene doze ostalih pojedinačnih komponenti. Pored toga, u slučaju istovremene primene sa snažnim CYP3A4 inhibitorima, treba razmotriti manje početne doze atorvastatina i obezbediti odgovarajući klinički nadzor ovih pacijenata (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena atorvastatina sa fusidinskom kiselinom se ne preporučuje, te stoga treba razmotriti privremeni prekid primene atorvastatina tokom terapije fusidinskom kiselinom (videti odeljak 4.5).

Intersticijalna bolest pluća:

Retki slučajevi intersticijalne bolesti pluća prijavljeni su prilikom primene nekih statina, naročito tokom dugotrajne terapije (videti odeljak 4.8). Prisutni simptomi uključuju dispneju, neproduktivni kašalj i poremećaj opšteg zdravstvenog stanja (umor, gubitak telesne mase i povišena telesna temperatura). Ukoliko se kod pacijenta posumnja na razvoj intersticijalne bolesti pluća, treba odmah prekinuti terapiju lekom Lipertance.

Dijabetes melitus:

Postoje dokazi koji ukazuju da statini, kao grupa lekova, povećavaju nivo glukoze kod nekih pacijenata koji imaju veliki rizik od razvoja dijabetesa, što može dovesti do vrednosti hiperglikemije koja zahteva odgovarajuće lečenje. S obzirom na činjenicu da statini smanjuju vaskularni rizik, procenjeno je da to ne treba da bude razlog za prekid terapije lekom Lipertance. Kod pacijenata sa rizikom (glukoza natašte 5,6 – 6,9 mmol/L, BMI > 30 kg/m², povećane vrednosti triglicerida, hipertenzija) treba pratiti klinički status i biohemijske parametre u skladu sa nacionalnim vodičima tokom terapije lekom Lipertance.

U toku prvog meseca terapije lekovima koji sadrže ACE inhibitor, poput leka Lipertance, kod pacijenata sa dijabetesom lečenih oralnim antidijabeticima ili insulinom, potrebno je redovno pratiti nivoe glukoze u krvi (videti odeljak 4.5).

Srčana insuficijencija:

Lipertance treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. U dugotrajnoj, placebo kontrolisanoj studiji kod pacijenata sa teškom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa III i IV), prijavljena učestalost pojave plućnog edema je bila veća u grupi koja je primala amlodipin nego u grupi koja je primala placebo (videti odeljak 5.1). Lekove koji sadrže blokatore kalcijumovih kanala, uključujući i amlodipin, treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom, jer mogu povećati rizik od pojave kardiovaskularnih događaja i mortaliteta.

Hipotenzija:

ACE inhibitori, poput perindoprila, mogu da dovedu do pada krvnog pritiska. Simptomatska hipotenzija se retko javlja kod pacijenata sa nekomplikovanom hipertenzijom i veća je verovatnoća da će se pojaviti kod pacijenata sa smanjenim volumenom nastalim, na primer, zbog lečenja diureticima, ograničenog unosa soli, dijalize, dijareje ili povraćanja, ili kod pacijenata koji imaju tešku hipertenziju zavisnu od renina (videti odeljke 4.5 i 4.8). Simptomatska hipotenzija je zabeležena kod pacijenata sa simptomatskom srčanom insuficijencijom, sa ili bez udružene bubrežne insuficijencije. Ovo će se najverovatnije pojaviti kod pacijenata sa težim stepenom srčane insuficijencije, koji primenjuju visoke doze diuretika Henleove petlje ili kod kojih postoji hiponatrijemija ili oštećenje funkcije bubrega. Kod pacijenata sa visokim rizikom za pojavu simptomatske hipotenzije, potrebno je pažljivo nadzirati početak lečenja i prilagođavanje doze (videti odeljke 4.2 i 4.8). Sličan nadzor treba primeniti i kod pacijenata sa ishemijskom bolešću srca ili cerebrovaskularnom bolešću kod kojih veliki pad krvnog pritiska može da dovede do infarkta miokarda ili cerebrovaskularnog udara. Ako dođe do razvoja hipotenzije, pacijent mora da se stavi u ležeći položaj (na leđima) i, ako je to potrebno, da primi intravensku infuziju fiziološkog rastvora natrijum-hlorida – 9 mg/mL (0,9%). Prolazna hipotenzija nije kontraindikacija za primenu narednih doza koje obično, bez teškoća, mogu da se primene kada se krvni pritisak poveća nakon povećanja volumena.

Kod nekih pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom koji imaju normalan ili nizak krvni pritisak, perindopril može da dovede do dodatnog sniženja krvnog pritiska. Ovaj efekat je očekivan i obično nije razlog za prekid terapije. Ako hipotenzija postane simptomatska, treba smanjiti dozu, ili prekinuti lečenje lekom Lipertance.

Stenoza aortnog i mitralnog zaliska:

Kao i drugi lekovi koji sadrže neki ACE inhibitor, kao što je to perindopril, lek Lipertance se mora sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa stenozom mitralnog zaliska, ili značajnom stenozom aorte koja nije visokog stepena. Primena leka Lipertance je kontraindikovana kod pacijenata sa ozbiljnom opstrukcijom protoka krvi u levoj komori (videti odeljak 4.3).

Transplantacija bubrega:

Nema iskustva sa primenom perindopril-arginina kod pacijenata koji su nedavno bili podvrgnuti transplantaciji bubrega.

Oštećenje bubrega:

Lipertance se može primenjivati kod pacijenata sa vrednostima klirensa kreatinina ≥ 60 mL/min, ali lek nije odgovarajući za pacijente sa vrednostima klirensa kreatinina < 60 mL/min (umereno do teško oštećenje bubrega). Kod ovih pacijenata se preporučuje individualna titracija doza pojedinačnim komponentama. Rutinsko praćenje nivoa kalijuma i kreatinina u serumu je sastavni deo uobičajene medicinske nege za pacijente sa oštećenjem bubrega (videti odeljak 4.8).

Kod pacijenata sa simptomatskom srčanom insuficijencijom, hipotenzija, koja se javlja nakon započinjanja terapije ACE inhibitorima poput perindoprila, može da dovede do daljeg oštećenja bubrežne funkcije. U ovim situacijama zabeležena je akutna bubrežna insuficijencija koja je obično bila reverzibilna.

Kod nekih pacijenata sa bilateralnom stenozom bubrežne arterije, ili stenozom arterije koja opskrbljuje jedan jedini funkcionalni bubreg, a koji su lečeni ACE inhibitorima, uočeno je povećanje nivoa uree u krvi i kreatinina u serumu, a ovo povećanje je obično bilo reverzibilno nakon prekida terapije. Ovo je naročito moguće kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Ako je prisutna i renovaskularna hipertenzija, povećan je rizik za pojavu teške hipotenzije i bubrežne insuficijencije.

Kod nekih hipertenzivnih pacijenata koji nemaju očiglednu, od ranije prisutnu vaskularnu bolest bubrega, došlo je do povećanja vrednosti uree u krvi i kreatinina u serumu, koje je obično bilo neznatno i prolazno, a naročito kada se perindopril primenjivao istovremeno sa diureticima. Ovo će se verovatno pre desiti kod pacijenata koji su već ranije imali oštećenu bubrežnu funkciju. Potrebno je da se razmotri smanjenje doze i/ili prekid lečenja diuretikom i/ili lekom Lipertance.

Amlodipin se može primenjivati u uobičajenim dozama kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom. Promene u koncentracijama amlodipina u plazmi nisu u korelaciji sa stepenom bubrežnog oštećenja. Amlodipin se ne dijalizira.

Efikasnost fiksne kombinacije leka Lipertance nije ispitivana kod pacijenata sa oštećenjem bubrega. Doze leka Lipertance treba da budu u skladu sa dozama njegovih pojedinačnih komponenti kada se primenjuju zasebno.

Pacijenti na hemodijalizi:

Anafilaktoidne reakcije su prijavljivane kod pacijenata na hemodijalizi visokopropusnim membranama, uz istovremenu upotrebu ACE inhibitora. Kod ovih pacijenata treba uzeti u obzir korišćenje drugog tipa dijaliznih membrana, ili primenu druge klase antihipertenziva.

Hipersenzitivnost/Angioedem:

Angioedem lica, ekstremiteta, usana, mukoznih membrana, jezika, glotisa i/ili larinksa je retko prijavljivan kod pacijenata koji su primali ACE inhibitore, uključujući perindopril (videti odeljak 4.8). Ovo se može dogoditi u bilo koje vreme u toku lečenja. U ovim slučajevima terapija lekom Lipertance se momentalno prekida i pacijent mora biti odgovarajuće praćen sve dok se simptomi u potpunosti ne povuku. U slučajevima kada edem zahvati samo lice i usne, otok se generalno povlači bez terapije, mada se antihistaminici mogu primeniti za ublažavanje simptoma.

Angioedem povezan sa edemom larinksa može biti fatalan. U slučaju kada su otokom zahvaćeni jezik, glotis ili larinks, može doći do opstrukcije disajnih puteva, pa brzo treba primeniti odgovarajuću terapiju za hitne situacije. Ova terapija može da uključi primenu adrenalina i/ili mera za oslobađanje disajnih puteva pacijenta. Pacijent mora biti pod strogim medicinskim nadzorom sve dok se simptomi u potpunosti ne povuku.

Pacijenti sa angioedemom u istoriji bolesti koji nije povezan sa uzimanjem ACE inhibitora, imaju povećan rizik za pojavu angioedema dok su na terapiji lekom Lipertance (videti odeljak 4.3).

Retko je prijavljivan intestinalni angioedem kod pacijenata koji su na terapiji ACE inhibitorima. Pacijenti simptome opisuju kao bol u stomaku (sa ili bez mučnine i povraćanja); ponekad se javlja bez prethodne pojave angioedema lica i sa normalnim nivoima C-1 esteraze. Angioedem se utvrđuje CT-om ili ultrazvukom abdomena, ili u toku operacije, a simptomi se povlače po ukidanju terapije ACE inhibitorima. Intestinalni angioedem treba razmatrati u okviru diferencijalne dijagnoze kod pacijenata koji prijavljuju bol u stomaku, a pri tom su na terapiji lekom Lipertance.

Anafilaktoidne reakcije tokom afereze lipoproteina male gustine (LDL):

U retkim slučajevima je bilo izveštaja o pacijentima koji su imali životno-ugrožavajuću anafilaktoidnu reakciju dok su primali ACE inhibitore za vreme afereze lipoproteina male gustine dekstran-sulfatom. Ove reakcije se izbegavaju privremenim isključenjem ACE inhibitora pre svake afereze.

Anafilaktoidne reakcije tokom desenzibilizacije:

Kod pacijenata koji su primali lekove koji sadrže ACE inhibitore, poput leka Lipertance, došlo je do pojave anafilaktoidnih reakcija, i to tokom tretmana desenzibilizacije (na primer otrovom opnokrilaca). Kod ovih istih pacijenata ove reakcije su sprečene privremenim ukidanjem ACE inhibitora, ali su se ponovo javile kada su ACE inhibitori nenamerno (nepažnjom) ponovo dati.

Neutropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija:

Neutropenija/agranulocitoza, trombocitopenija i anemija su prijavljivane kod pacijenata koji su primali ACE inhibitore. Kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom i bez drugih faktora koji mogu dovesti do komplikacija, neutropenija nastaje retko. Lipertance treba primenjivati sa velikim oprezom kod pacijenata sa kolagenim vaskularnim bolestima, pacijenata na terapiji imunosupresivima, na terapiji alopurinolom ili prokainamidom, kao i kod pacijenata sa kombinacijom ovih faktora koji mogu da dovedu do komplikacija, posebno ukoliko već postoji oštećenje bubrežne funkcije. Neki od ovih pacijenata su razvili ozbiljne infekcije koje, u nekoliko slučajeva, nisu odgovorile na intenzivnu terapiju antibioticima. Ukoliko se Lipertance koristi kod takvih pacijenata, preporučuje se periodično praćenje broja leukocita i pacijentima treba preporučiti da prijave svaki znak infekcije (npr. upalu grla, groznicu).

Rasa:

ACE inhibitori uzrokuju češću pojavu angioedema kod pacijenata crne rase u odnosu na pacijente ostalih rasa. Lek Lipertance, koji sadži ACE inhibitor perindopril, je manje efikasan u snižavanju krvnog pritiska kod pacijenata crne populacije u odnosu na pacijente ostalih rasa, verovatno zbog učestalije pojave niskog nivoa renina kod pacijenata crne populacije sa povišenim krvnim pritiskom.

Kašalj:

Prijavljeni su slučajevi kašlja kod terapije ACE inhibitorima. U karakterističnom slučaju, kašalj je neproduktivan, perzistentan i prestaje kada se terapija prekine. Kašalj uzrokovan ACE inhibitorima treba smatrati kao deo diferencijalne dijagnoze kašlja kod pacijenata koji primaju lek Lipertance.

Hirurški zahtvati/Anestezija:

Kod pacijenata koji su izloženi većem hirurškom zahvatu, ili tokom anestezije lekovima koji dovode do hipotenzije, Lipertance može da blokira stvaranje angiotenzina II sekundarno nakon kompenzatornog oslobađanja renina. Terapiju treba prekinuti dan pre hirurške intervencije. Ako se hipotenzija pojavi, i ako se smatra da je nastala ovim mehanizmom, može da se koriguje povećanjem volumena.

Hiperkalijemija:

Kod nekih pacijenata na terapiji ACE inhibitorima, uključujući i perindopril, uočen je povišen nivo kalijuma u serumu. Faktori rizika koji dovode do hiperkalijemije uključuju insuficijenciju bubrega, pogoršanje bubrežne funkcije, starosnu dob (preko 70 godina), dijabetes melitus, interkurentne događaje, posebno dehidrataciju, akutnu srčanu dekompenzaciju, metaboličku acidozu i istovremenu primenu diuretika koji štete kalijum (na primer, spironolakton, eplerenon, triamteren ili amilorid), suplemente kalijuma ili supstituente za so koji sadrže kalijum i kod onih pacijenata koji uzimaju lekove koji podižu nivo kalijuma u serumu (na primer, heparin). Upotreba suplemenata kalijuma, diuretika koji štete kalijum ili soli koje sadrže kalijum, naročito kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom, može dovesti do značajnog povećanja kalijuma u serumu. Hiperkalijemija može prouzrokovati teške, ponekad fatalne aritmije. Ukoliko je

istovremena upotreba gore navedenih proizvoda neophodna, i ne može se izbeći, treba je sprovoditi uz veliki oprez i često praćenje nivoa kalijuma u serumu (videti odeljak 4.5).

Kombinovana primena sa litijumom:

Ne preporučuje se kombinovana primena litijuma i lekova koji sadrže perindopril, kao što je to lek Lipertance (videti odeljak 4.5).

Dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS):

Postoje dokazi da istovremena primena ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povećava rizik od pojave hipotenzije, hiperkalijemije i smanjene bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju). Dvostruka blokada RAAS-a kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena stoga se ne preporučuje (videti odeljke 4.5 i 5.1).

Ako se terapija dvostrukom blokadom smatra apsolutno neophodnom, sme se sprovoditi samo pod nadzorom specijaliste i uz pažljivo praćenje bubrežne funkcije, elektrolita i krvnog pritiska.

ACE inhibitori i blokatori angiotenzin II receptora ne smeju se primenjivati istovremeno kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

Pomoćne supstance:

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze, ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Podaci dobijeni iz kliničkih ispitivanja pokazali su da je dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS) kombinovanom primenom ACE inhibitora, blokatora angiotenzin II receptora ili aliskirena povezana sa većom učestalošću neželjenih događaja kao što su hipotenzija, hiperkalijemija i oslabljena bubrežna funkcija (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa primenom samo jednog leka koji deluje na RAAS (videti odeljke 4.3, 4.4 i 5.1).

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija leka Lipertance sa drugim lekovima, ali su rađena klinička ispitivanja sa atorvastatinom, amlodipinom i perindoprilom pojedinačno. U donjem tekstu navedeni su rezultati ovih studija.

Lekovi koji indukuju hiperkalijemiju:

Neki lekovi ili terapijske grupe lekova mogu povećati učestalost hiperkalijemije: aliskiren, kalijumove soli, diuretici koji štede kalijum, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora, NSAID, heparini, imunosupresivni lekovi, kao što su ciklosporin ili takrolimus, trimetoprim. Kombinacija ovih lekova povećava rizik od hiperkalijemije.

Kontraindikovana istovremena primena (videti odeljak 4.3):

Komponenta	Poznata interakcija sa sledećim lekom	Interakcija
Perindopril	Aliskiren	Istovremena primena leka Lipertance i aliskirena je kontraindikovana kod pacijenata sa dijabetesom ili oštećenjem burega (GFR < 60 mL/min/1,73 m ²), usled povećanog rizika od hiperkalijemije, pogoršanja renalne funkcije i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta.

Kombinacije koje se ne preporučuju (videti odeljak 4.4):

Komponenta	Poznata interakcija sa sledećim lekom	Interakcija
Atorvastatin	Snažni CYP3A4 inhibitori	Atorvastatin se metaboliše preko citohroma P450 3A4 (CYP3A4) i predstavlja supstrat za transportne proteine, npr. hepatocitni transporter preuzimanja OATP1B1. Istovremena primena lekova

		<p>koji inhibiraju CYP3A4 i transportne proteine može dovesti do povećanja koncentracije atorvastatina u plazmi i posledičnog povećanja rizika od miopatije. Rizik može biti povećan i pri istovremenoj primeni atorvastatina sa drugim lekovima koji mogu izazvati miopatiju, kao što su derivati fibrinske kiseline i ezetimib (videti odeljak 4.4).</p> <p>Pokazano je da snažni CYP3A4 inhibitori dovode do značajnog povećanja koncentracije atorvastatina. Istovremenu primenu snažnih inhibitora CYP3A4 (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol i inhibitori HIV proteaze, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, i dr) sa lekom Lipertance treba izbegavati, ukoliko je moguće. Ukoliko se istovremena primena ovih lekova sa lekom Lipertance ne može izbeći, treba razmotriti primenu nižih doza atorvastatina u leku Lipertance i preporučuje se odgovarajući klinički nadzor ovih pacijenata (videti Tabelu 1).</p>
Amlodipin	Dantrolen (infuzija)	Kod životinja se uočavaju smrtonosne ventrikularne fibrilacije i kardiovaskularni kolaps udruženi sa hiperkalijemijom nakon primene verapamila i <i>i.v.</i> dantrolena. Usled rizika od pojave hiperkalijemije, preporučuje se izbegavanje primene lekova koji sadrže blokatore kalcijumskih kanala, kao što je Lipertance, kod pacijenata podložnih malignoj hipertermiji, kao i u lečenju maligne hipertermije.
Atorvastatin /Amlodipin	Grejpfrut ili sok od grejpfruta	Istovremena primena velikih količina soka od grejpfruta i atorvastatina se ne preporučuje (videti Tabelu 1). Ne preporučuje se istovremena primena leka Lipertance koji sadrži amlodipin sa grejpfrutom ili sokom od grejpfruta zato što bioraspoloživost može biti povećana kod nekih pacijenata, što može rezultovati pojačanim efektom sniženja krvnog pritiska.
Perindopril	Aliskiren	Ne preporučuje se istovremena primena leka Lipertance i aliskirena kod pacijenata koji ne spadaju u grupu onih sa dijabetesom ili oštećenom renalnom funkcijom.
	Istovremena primena sa ACE inhibitorima i blokatorima angiotenzin II receptora	U literaturi je zabeleženo da je kod pacijenata sa utvrđenom aterosklerozom, srčanom insuficijencijom ili dijabetesom sa oštećenjem krajnjih organa, istovremena primena sa ACE inhibitorima, poput perindoprila u leku Lipertance, i antagonistima angiotenzin II receptora, povezana sa većom učestalošću hipotenzije, sinkope, hiperkalijemije i pogoršanja bubrežne funkcije (uključujući akutnu bubrežnu insuficijenciju) u poređenju sa primenom samo jednog leka koji utiče na renin-angiotenzin-aldosteron sistem. Dvostruka blokada (npr. uporednom primenom ACE inhibitora i antagoniste angiotenzin II receptora) treba da bude limitirana samo na individualne slučajeve, uz redovno praćenje bubrežne funkcije, nivoa kalijuma i krvnog pritiska.
	Estramustin	Rizik od povećanja neželjenih dejstava kao što je angioneurotski edem (angioedem).
	Litijum	Reverzibilno povećanje nivoa litijuma u serumu i pojava toksičnosti su prijavljeni tokom istovremene uporebe litijuma sa ACE inhibitorima. Istovremena primena litijuma i leka Lipertance se ne preporučuje, ali, ukoliko se upotreba kombinacije pokaže kao neophodna, trebalo bi pažljivo pratiti nivo litijuma u serumu (videti odeljak 4.4).
	Diuretici koji štede	Za ove lekove se zna da uzrokuju hiperkalijemiju (potencijalno

kalijum (npr. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), kalijumove soli	fatalnu), naročito u kombinaciji sa oštećenjem bubrega (aditivni hiperkalijemijski efekti). Kombinacija leka Lipertance sa gore pomenutim lekovima se ne preporučuje (videti odeljak 4.4). Ako je, i pored toga, uporedna primena ovih lekova indikovana, onda je treba sprovoditi uz oprez i uz učestalo praćenje kalijuma u serumu.
--	---

Kombinacije koje zahtevaju posebnu pažnju:

Komponenta	Poznata interakcija sa sledećim lekom	Interakcija
Atorvastatin	Umereni CYP3A4 inhibitori	Umereni CYP3A4 inhibitori (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil i flukonazol) mogu povećati koncentracije atorvastatina u plazmi (videti Tabelu 1). Zabeležen je povećan rizik od miopatije kada se eritromicin primenjuje istovremeno sa statinima. Studije interakcije sa verapamilom i amjodaronom nisu rađene. I amjodaron i verapamil su poznati kao inhibitori CYP3A4 i istovremena primena sa atorvastatinom može dovesti do povećanja izloženosti atorvastatinu. Stoga treba razmotriti primenu nižih maksimalnih doza komponente atorvastatina u leku Lipertance i preporučuje se odgovarajući klinički nadzor pacijenata kada se primenjuje istovremeno sa umerenim inhibitorima CYP3A4. Odgovarajuće kliničko praćenje se preporučuje kako pri započinjanju terapije, tako i nakon prilagođavanja doze inhibitora.
	CYP3A4 induktori	Istovremena primena atorvastatina sa induktorima citohroma P450 3A (npr. efavirenz, rifampicin, kantarion) može dovesti do varijabilnog smanjenja koncentracije atorvastatina u plazmi. Zbog dvostrukog mehanizma interakcije rifampicina (indukcija citohrom P450 3A i inhibicija transportera OATP1B1 koji je odgovoran za unos atorvastatina u hepatocite), preporučuje se istovremena primena leka Lipertance i rifampicina, jer ako je odložena primena atorvastatina posle primene rifampicina dolazi do značajne redukcije koncentracije atorvastatina u plazmi. Efekat rifampicina na koncentraciju atorvastatina u hepatocitima nije poznat, te stoga, ukoliko se istovremena primena ova dva leka ne može izbeći, pacijenta treba pažljivo pratiti da bi se utvrdila efikasnost leka.
	Digoksin	Kada se primene višestruke doze digoksina i 10 mg atorvastatina istovremeno, koncentracije digoksina u plazmi u stanju ravnoteže se neznatno povećavaju (videti Tabelu 2). Pacijente koji primaju digoksin treba kontrolisati na odgovarajući način.
	Ezetimib	Upotreba ezetimiba kao monoterapije se dovodi u vezu sa događajima povezanim sa mišićima, uključujući i rabdomiolizu. Rizik od nastanka ovih događaja može biti povećan pri istovremenoj upotrebi ezetimiba i leka Lipertance. Preporučuje se odgovarajući klinički nadzor ovih pacijenata.
	Fusidinska kiselina	Studije interakcija između atorvastatina i fusidinske kiseline nisu rađene. Kao i kod drugih statina, u toku postmarketinškog perioda zabeleženi su događaji povezani sa mišićima, uključujući rabdomiolizu prilikom istovremene primene atorvastatina i fusidinske kiseline. Mehanizam ove interakcije nije poznat. Pacijente treba pažljivo pratiti i privremeno prekinuti terapiju lekom Lipertance ukoliko je potrebno.
	Gemfibrozil / derivati fibrinske	Upotreba fibrata kao monoterapije se ponekad dovodi u vezu sa događajima povezanim sa mišićima, uključujući i rabdomiolizu

kiseline	(videti Tabelu 1). Rizik od nastanka ovih događaja može biti povećan kod istovremene primene derivata fibrinske kiseline sa atorvastatinom. Ukoliko se istovremena primena ne može izbeći, treba primeniti najniže doze atorvastatina u leku Lipertance kojima se postižu terapijski ciljevi i obezbediti odgovarajuće praćenje pacijenata (videti odeljak 4.4).
Inhibitori transportnih proteina	Inhibitori transportnih proteina (npr. ciklosporin) mogu dovesti do povećanja sistemske izloženosti atorvastatinu (videti Tabelu 1). Nije poznat efekat inhibicije transportnih proteina odgovornih za unos u jetru na koncentracije atorvastatina u hepatocitima. U slučaju da se istovremena primena ne može izbeći, preporučuje se smanjenje doze i kliničko praćenje efikasnosti leka.
Varfarin	U kliničkoj studiji sa pacijentima na hroničnoj terapiji varfarinom, istovremena primena 80 mg atorvastatina dnevno je izazvala neznatno smanjenje protrombinskog vremena od oko 1,7 sekundi tokom prvih četiri dana primene, a vrednosti su se vratile na normalu tokom 15 dana terapije atorvastatinom. Iako su zabeleženi samo izuzetno retki klinički značajni slučajevi interakcija sa antikoagulansima, pre započinjanja terapije lekom Lipertance, kao i periodično tokom terapije, treba odrediti protrombinsko vreme kod pacijenata koji su na terapiji kumarinskim antikoagulansima da bi se utvrdilo da ne dolazi do značajnih izmena protrombinskog vremena. Kada se uspostavi stabilno protrombinsko vreme, treba ga kontrolisati u intervalima koji se inače preporučuju pri primeni kumarinskih antikoagulanasa. Istu proceduru treba ponoviti i ukoliko se menja doza atorvastatinske komponente u leku Lipertance, ili se prekida primena atorvastatina. Primena atorvastatina kod pacijenata koji ne primaju antikoagulanse nije dovedena u vezu sa krvarenjem, niti promenama protrombinskog vremena.
Amlodipin	Inhibitori CYP3A4 Istovremena upotreba amlodipina sa jakim ili umerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antimikotici, makrolidi kao što je eritromicin ili klaritromicin, verapamil ili diltiazem) može dovesti do značajnog povećanja izloženosti amlodipinu. Kliničke manifestacije ovih razlika u farmakokinetici su izraženije kod starijih pacijenata. Kliničko praćenje i prilagođavanje doze mogu biti neophodni. Postoji povećan rizik od hipotenzije kod pacijenata koji primaju klaritromicin sa amlodipinom. Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata kada se amlodipin daje istovremeno sa klaritromicinom.
	Induktori CYP3A4 Nema podataka o dejstvu induktora CYP3A4 na amlodipin. Istovremena upotreba induktora CYP3A4 (npr. rifampicin, kantarion - <i>Hypericum perforatum</i>) može uzrokovati smanjenje koncentracije amlodipina u plazmi. Lipertance treba primenjivati sa oprezom u kombinaciji sa induktorima CYP3A4.
Perindopril	Antidijabetici (insulini, oralni hipoglikemici) Epidemiološke studije su pokazale da istovremena primena ACE inhibitora i antidijabetika (insulina ili oralnih hipoglikemika) može dovesti do povećanja efekta snižavanja nivoa glukoze u krvi i povećati rizik od nastanka hipoglikemije. Ova pojava je izgleda češća tokom prvih nedelja uporedne primene i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Potrebno je strogo nadzirati kontrolu glikemije tokom prvih meseci lečenja.
	Baklofen Pojačani antihipertenzivni efekat. Kontrolisati krvni pritisak i prilagoditi dozu antihipertenziva ako je neophodno.

Nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL) (uključujući aspirin u dozi od ≥ 3 g/dan)	Istovremenom upotrebom ACE inhibitora sa NSAIL (npr. acetilsalicilna kiselina u dozama koje imaju antiinflamatorni efekat, COX-2 inhibitori i neselektivni NSAIL) može doći do smanjenja antihipertenzivnog dejstva. Istovremena primena ACE inhibitora i NSAIL može dovesti do pogoršanja renalne funkcije, uključujući i akutnu bubrežnu insuficijenciju, kao i do povećanja koncentracije serumskog kalijuma, naročito kod pacijenata sa već postojećom slabom funkcijom bubrega. Kombinaciju leka Lipertance sa NSAIL treba primenjivati sa oprezom, posebno kod starijih pacijenata. Pacijente treba adekvatno hidrirati i pratiti bubrežnu funkciju nakon započinjanja istovremene terapije, a zatim u redovnim vremenskim intervalima tokom terapije.
--	---

Kombinacije čiju primenu treba razmisliti:

Komponenta	Poznata interakcija sa sledećim lekom	Interakcija
Atorvastatin	Kolhicin	Iako studije interakcija sa atorvastatinom i kolhicinom nisu sprovedene, prijavljeni su slučajevi miopatije tokom istovremene primene atorvastatina sa kolhicinom, te je potreban poseban oprez prilikom propisivanja atorvastatina sa kolhicinom.
	Holestipol	Plazma koncentracija atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita je bila niža (za oko 25%) kada je holestipol primenjen istovremeno sa atorvastatinom. Međutim, efekti na lipide su bili veći kada su atorvastatin i holestipol primenjivani istovremeno, nego kada su primenjivani pojedinačno.
	Oralni kontraceptivi	Istovremena primena atorvastatina sa oralnim kontraceptivima povećava koncentracije noretindrona i etinilestradiola u plazmi (videti Tabelu 2).
Amlodipin	Digoksin, atorvastatin ili varfarin	U kliničkim studijama interakcija, amlodipin nije imao uticaja na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina, varfarina.
	Takrolimus	Postoji rizik od povećanog nivoa takrolimusa u krvi kada se istovremeno daje sa amlodipinom. Kako bi se izbegla toksičnost takrolimusa, primena amlodipina kod pacijenata koji su na terapiji takrolimusom zahteva praćenje nivoa takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa kada je to pogodno.
	Ciklosporin	Nisu sprovedene studije interakcija sa ciklosporinom i amlodipinom kod zdravih dobrovoljaca ili u drugim populacijama sa izuzetkom pacijenata sa bubrežnom transplantacijom, gde je praćena promena povećanja koncentracija ciklosporina (0% - 40%). Potrebno je razmotriti praćenje nivoa ciklosporina kod pacijenata sa bubrežnom transplantacijom koji primaju amlodipin i, ukoliko je neophodno, smanjiti dozu ciklosporina.
Amlodipin/perindopril	Antihipertenzivni lekovi i vazodilatatori	Istovremena upotreba ovih lekova može da pojača hipotenzivno dejstvo perindoprila. Istovremena primena sa nitroglicerinom i drugim nitratima, ili drugim vazodilatatorima, može dodatno sniziti krvni pritisak.
Perindopril	Gliptini (linagliptin, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin)	Kod pacijenata koji istovremeno uzimaju ACE inhibitore povećan je rizik od pojave angioedema kao posledica smanjene aktivnosti dipeptidil-peptidaze IV (DPP-IV) usled primene gliptina.
	Simpatomimetici	Simpatomimetici mogu umanjiti antihipertenzivno dejstvo ACE inhibitora.
	Triciklični	Istovremena primena pojedinih anestetika, tricikličnih antidepresiva

antidepresivi/ Antipsihotici/ Anestetici	i antipsihotika sa ACE inhibitorima može da dovede do daljeg sniženja krvnog pritiska (videti odeljak 4.4).
Zlato	Nitritoidne reakcije (simptomi koji uključuju crvenilo lica, mučninu, povraćanje i hipotenziju) su u ređim slučajevima prijavljivane kod pacijenata na istovremenoj terapiji zlatom u obliku injekcija (nartijum-aurotiomalat) i ACE inhibitorima uključujući perindopril.

Tabela 1. Efekat istovremene primene drugih lekova na farmakokinetiku atorvastatina

Istovremeno primenjen lek i režim doziranja	Atorvastatin		
	Doza (mg)	Promena PIK ^{&}	Kliničke preporuke [#]
Tipranavir 500 mg dva puta dnevno/Ritonavir 200 mg dva puta dnevno, tokom 8 dana (od 14. do 21. dana)	40 mg prvog dana, 10 mg dvadesetog dana	↑ 9,4 puta	U slučaju da je istovremena primena sa atorvastatinom neophodna, ne sme se preći doza od 10 mg atorvastatina dnevno. Preporučuje se kliničko praćenje pacijenata.
Telaprevir 750 mg, na svakih 8 sati, 10 dana	20 mg, pojedinačna doza	↑ 7,9 puta	
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stabilna doza	10 mg jednom dnevno tokom 28 dana	↑ 8,7 puta	
Lopinavir 400 mg dva puta dnevno/Ritonavir 100 mg dva puta dnevno tokom 14 dana	20 mg jednom dnevno tokom 4 dana	↑ 5,9 puta	U slučaju da je istovremena primena sa atorvastatinom neophodna, preporučuju se niže doze održavanja atorvastatina. Ukoliko doze atorvastatina prelaze 20 mg, preporučuje se kliničko praćenje pacijenata.
Klaritromicin 500 mg dva puta dnevno, 9 dana	80 mg jednom dnevno tokom 8 dana	↑ 4,4 puta	
Sakvinavir 400 mg dva puta dnevno/Ritonavir (300 mg dva puta dnevno od 5. do 7. dana, povećano do 400 mg dva puta dnevno 8. dana), od 4. do 18. dana, 30 min nakon primene atorvastatina	40 mg jednom dnevno tokom 4 dana	↑ 3,9 puta	U slučaju da je istovremena primena sa atorvastatinom neophodna, preporučuju se niže doze održavanja atorvastatina. Ukoliko doze atorvastatina prelaze 40 mg, preporučuje se kliničko praćenje pacijenata.
Darunavir 300 mg dva puta dnevno/Ritonavir 100 mg dnevno tokom 9 dana	10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	↑ 3,3 puta	
Itrakonazol 200 mg jednom dnevno tokom 4 dana	40 mg, pojedinačna doza	↑ 3,3 puta	
Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno/Ritonavir 100 mg dva puta dnevno tokom 14 dana	10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	↑ 2,5 puta	
Fosamprenavir 1400 mg dva puta dnevno tokom 14 dana	10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	↑ 2,3 puta	

Istovremeno primenjen lek i režim doziranja	Atorvastatin		
	Doza (mg)	Promena PIK ^{&}	Kliničke preporuke [#]
Nelfinavir 1250 mg dva puta dnevno tokom 14 dana	10 mg jednom dnevno tokom 28 dana	↑ 1,7 puta [^]	Nema posebnih preporuka.
Sok od grejpfruta, 240 mL jednom dnevno*	40 mg, pojedinačna doza	↑ 37%	Ne preporučuje se istovremeni unos velikih količina soka od grejpfruta i atorvastatina.
Diltiazem 240 mg jednom dnevno tokom 28 dana	40 mg, pojedinačna doza	↑ 51% [^]	Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje pacijenata pri započinjanju terapije ili pri naknadnom podešavanju doze diltiazema.
Eritromicin 500 mg četiri puta dnevno tokom 7 dana	10 mg, pojedinačna doza	↑ 33% [^]	Preporučuju se niže maksimalne doze i kliničko praćenje pacijenata.
Amlodipin 10 mg, pojedinačna doza	80 mg, pojedinačna doza	↑ 18%	Nema posebnih preporuka.
Cimetidin 300 mg četiri puta dnevno tokom 2 nedelje	10 mg jednom dnevno tokom 4 nedelje	↓ manje od 1% [^]	Nema posebnih preporuka.
Antacidi - suspenzija magnezijum i aluminijum hidroksida, 30 mL četiri puta dnevno tokom 2 nedelje	10 mg jednom dnevno tokom 4 nedelje	↓ 35% [^]	Nema posebnih preporuka.
Efavirenz 600 mg jednom dnevno tokom 14 dana	10 mg tokom 3 dana	↓ 41%	Nema posebnih preporuka.
Rifampicin 600 mg jednom dnevno tokom 7 dana (istovremeno primenjen)	40 mg, pojedinačna doza	↑ 30%	Ukoliko se istovremena primena ne može izbeći, preporučuje se istovremena primena atorvastatina sa rifampicinom uz kliničko praćenje pacijenata.
Rifampicin 600 mg jednom dnevno tokom 5 dana (odvojene doze)	40 mg, pojedinačna doza	↓ 80%	
Gemfibrozil 600 mg dva puta dnevno tokom 7 dana	40 mg, pojedinačna doza	↑ 35%	Preporučuju se niže početne doze i kliničko praćenje pacijenata.
Fenofibrat 160 mg jednom dnevno tokom 7 dana	40 mg, pojedinačna doza	↑ 3%	Preporučuju se niže početne doze i kliničko praćenje pacijenata.
Boceprevir 800 mg tri puta dnevno tokom 7 dana	40 mg, pojedinačna doza	↑ 2,3 puta	Preporučuju se niže početne doze i kliničko praćenje pacijenata. Ne sme se prekoračiti preporučena dnevna doza atorvastatina od 20 mg, kada se primenjuje istovremeno sa boceprevirom.

Povećanje je obeleženo kao “↑”, smanjenje kao “↓”.

[&] Podaci prikazani kao x-puta povećanje predstavljaju odnos između istovremene primene lekova i primene samo atorvastatina (npr. 1-put = nema promene). Podaci prikazani u % predstavljaju % razlike u odnosu na primenu samo atorvastatina (npr. 0% = nema promene).

[#] Videti odeljke 4.4 i 4.5 za podatke o kliničkom značaju.

* Sadrži jednu ili više komponenata koje su inhibitori CYP3A4 i može povećati koncentracije u plazmi lekova koji se metabolišu putem CYP3A4. Unos jedne čaše od 240 mL soka od grejpfruta takođe je doveo do smanjenja PIK aktivnih ortohidroksi metabolita za 20,4%. Velike količine soka od grejpfruta (preko 1,2 litra dnevno u roku od 5 dana) povećavaju PIK atorvastatina 2,5 puta i PIK aktivnih inhibitora HMG CoA reduktaze (atorvastatin i metaboliti).

^ U odnosu na ukupnu aktivnost atorvastatina.

Tabela 2. Efekat atorvastatina na farmakokinetiku istovremeno primenjenih lekova

Režim doziranja atorvastatina	Istovremeno primenjeni lek		
	Lek / Doza (mg)	Promena PIK ^{&}	Kliničke preporuke
80 mg, jednom dnevno tokom 10 dana	Digoksin, 0,25 mg jednom dnevno tokom 20 dana	↑ 15%	Pacijente na terapiji digoksinom treba pratiti na odgovarajući način.
40 mg, jednom dnevno tokom 22 dana	Oralni kontraceptiv jednom dnevno tokom 2 meseca - noretindron 1 mg - etinilestradiol 35 mikrograma	↑ 28% ↑ 19%	Nema posebnih preporuka.
80 mg, jednom dnevno tokom 15 dana	*Fenazon, 600 mg, pojedinačna doza	↑ 3%	Nema posebnih preporuka.
10 mg, pojedinačna doza	Tipranavir 500 mg, dva puta dnevno/ Ritonavir 200 mg dva puta dnevno tokom 7 dana	Bez promena	Nema posebnih preporuka.
10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	Fosamprenavir 1400 mg dva puta dnevno tokom 14 dana	↓ 27%	Nema posebnih preporuka.
10 mg jednom dnevno tokom 4 dana	Fosamprenavir 700 mg dva puta dnevno/ Ritonavir 100 mg dva puta dnevno tokom 14 dana	Bez promena	Nema posebnih preporuka.

Povećanje je obeleženo kao “↑”, smanjenje kao “↓”.

[&] Podaci prikazani u % predstavljaju % razlike u odnosu na primenu samo atorvastatina (npr. 0% = nema promene).

* Istovremena primena višestrukih doza atorvastatina i fenazona pokazala je mali ili nedetektabilan uticaj na klirens fenazona.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Lek Lipertance je kontraindikovano tokom trudnoće i dojenja (videti odeljak 4.3).

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste efektivnu kontracepciju tokom lečenja lekom Lipertance (videti odeljak 4.3).

Trudnoća:

Atorvastatin

Bezbednost primene u trudnoći nije ustanovljena. Ne postoje kontrolisane studije primene atorvastatina kod trudnica. Prijavljeni su retki slučajevi kongenitalnih anomalija nakon intrauterinog izlaganja inhibitorima HMG CoA reduktaze. Studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Terapija majke atorvastatinom može dovesti do smanjenja nivoa mevalonata, prekursora u biosintezi holesterola, kod fetusa. Pošto je ateroskleroza hroničan proces, prekid primene lekova za sniženje holesterola tokom trudnoće imao bi mali uticaj na dugoročni rizik koji je u vezi sa primarnom hiperholesterolemijom. Iz tih razloga, atorvastatin se ne sme koristiti kod žena koje su trudne, pokušavaju da zatrudne, ili ako se sumnja na trudnoću. Terapiju atorvastatinom treba obustaviti tokom trudnoće, ili dok se ne ustanovi da žena nije trudna (videti odeljak 4.3).

Amlodipin

Bezbednost primene amlodipina tokom trudnoće kod ljudi nije utvrđena. U studijama na životinjama je primećena reproduktivna toksičnost pri uzimanju većih doza (videti odeljak 5.3).

Perindopril

Upotreba ACE inhibitora se ne preporučuje u toku prvog trimestra trudnoće. Upotreba ACE inhibitora je kontraindikovana u drugom i trećem trimestru trudnoće (videti odeljak 4.3).

Epidemiološki pokazatelji teratogenog rizika zbog izlaganja ACE inhibitorima u toku prvog trimestra trudnoće nisu bili značajni, ali malo povećanje rizika se ne može isključiti. Pacijentkinje koje planiraju trudnoću treba da pređu na alternativnu antihipertenzivnu terapiju, čiji bezbednosni profil omogućava upotrebu u trudnoći. Kada je trudnoća potvrđena, terapiju ACE inhibitorima treba obustaviti istog trenutka, i preći na alternativnu terapiju ukoliko je to odgovarajuće.

Upotreba ACE inhibitora u toku drugog i trećeg trimestra dovodi do fetotoksičnosti kod ljudi (smanjena renalna funkcija, oligohidramnion, smanjeno okoštavanje lobanje) i neonatalne toksičnosti (bubrežna insuficijencija, hipotenzija, hiperkalijemija) (videti odeljak 5.3). Ukoliko su ACE inhibitori upotrebljavani od drugog trimestra, preporučuje se ultrazvučno praćenje bubrežne funkcije i stanja lobanje. Novorođenčad čije su majke koristile ACE inhibitore, treba pratiti zbog moguće pojave hipotenzije (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Dojenje:

Atorvastatin

Nije poznato da li se atorvastatin ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Kod pacova, plazma koncentracija atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita je slična onoj u mleku (videti odeljak 5.3). Zbog mogućnosti pojave ozbiljnih neželjenih reakcija, žene koje su na terapiji atorvastatinom ne smeju da doje decu. Primena atorvastatina je kontraindikovana tokom perioda dojenja (videti odeljak 4.3).

Amlodipin

Nije poznato da li se amlodipin izlučuje u majčino mleko.

Perindopril

S obzirom da informacije u vezi sa upotrebom perindoprila tokom dojenja nisu dostupne, perindopril se ne preporučuje tokom dojenja, već se preporučuje alternativna terapija lekovima sa bolje utvrđenim bezbednosnim profilom, naročito tokom dojenja novorođenčeta, ili preveremeno rođenih beba.

Plodnost:

Atorvastatin

Atorvastatin nije imao uticaja na plodnost mužjaka i ženki u studijama na životinjama (videti odeljak 5.3).

Amlodipin

Kod nekih pacijenata koji su koristili blokatore kalcijumskih kanala, zabeležene su reverzibilne biohemijske promene na nivou glave spermatozoida. Klinički podaci o potencijalnom dejstvu amlodipina na plodnost su nedovoljni. U jednoj studiji na pacovima su uočena neželjena dejstva na plodnost mužjaka (videti odeljak 5.3).

Perindopril

Perindopril nije ispoljio efekat na reproduktivnu performansu ili plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju leka Lipertance na sposobnost prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama.

- Atorvastatin ima zanemarljiv uticaj na sposobnost prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama.
- Amlodipin može imati mali ili umeren uticaj na sposobnost prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama. Ako pacijent koji primenjuje amlodipin pati od vrtoglavice, glavobolje, umora ili mučnine, njegova sposobnost reagovanja može biti smanjena.
- Perindopril nema direktan uticaj na sposobnost prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama, ali kod nekih pacijenata može doći do pada krvnog pritiska, a naročito na početku lečenja ili kada se ovaj lek primenjuje u kombinaciji sa nekim drugim antihipertenzivnim lekovima.

Kao rezultat toga, sposobnost prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama može biti smanjena kod pacijenata koji uzimaju Lipertance. Potreban je oprez, naročito na početku terapije.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila:

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva pri upotrebi atorvastatina, amlodipina i perindoprila pojedinačno su: nazofaringitis, hipersenzitivnost, hiperglikemija, glavobolja, faringolaringealni bol, epistaksa, konstipacija, flatulencija, dispepsija, mučnina, dijareja, promene u ritmu pražnjenja creva, mijalgija, artralgiya, bol u ekstremitetima, grčevi mišića, otok zglobova, otok skočnog zgloba, bol u leđima, odstupanje od normalnih vrednosti testova funkcije jetre, povećane vrednosti kreatin kinaze u krvi, pospanost, vrtoglavica, palpitacije, crvenilo lica, abdominalni bol, edem, umor, parestezija, poremećaj vida, diplopija, tinitus, vertigo, hipotenzija, kašalj, dispneja, povraćanje, disgeuzija, osip, pruritus, astenija.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija:

U toku terapije atorvastatinom, amlodipinom i perindoprilom, u kombinaciji, ili u pojedinačnoj primeni, primećena su sledeća neželjena dejstva koja su rangirana prema MedDRA klasifikaciji sistema organa i učestalosti pojavljivanja:

Veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija sistema organa	Neželjena dejstva	Učestalost		
		Atorvastatin	Amlodipin	Perindopril
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis	Često	-	-
	Rinitis	-	Povremeno	Veoma retko
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Trombocitopenija	Retko	Veoma retko	Veoma retko
	Leukopenija/neutropenija	-	Veoma retko	Veoma retko
	Eozinofilija	-	-	Povremeno*
	Agranulocitoza ili pancitopenija	-	-	Veoma retko
	Hemolitička anemija kod pacijenata sa urođenim deficitom G-6PDH	-	-	Veoma retko
Poremećaji imunskog sistema	Hipersenzitivnost	Često	Veoma retko	-
	Anafilaksa	Veoma retko	-	-
Poremećaji metabolizma i	Hiperglikemija	Često	Veoma retko	-
	Hipoglikemija	Povremeno	-	Povremeno*

ishrane	Hiponatrijemija	-	-	Povremeno*
	Hiperkalijemija, reverzibilna po obustavi terapije (videti odeljak 4.4)	-	-	Povremeno*
	Anoreksija	Povremeno	-	-
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Povremeno	Povremeno	-
	Promene raspoloženja (uključujući anksioznost)	-	Povremeno	Povremeno
	Poremećaj sna	-	-	Povremeno
	Depresija	-	Povremeno	-
	Noćne more	Povremeno	-	-
	Stanje konfuzije	-	Retko	Veoma retko
Poremećaji nervnog sistema	Pospanost	-	Često	Povremeno*
	Vrtoglavica	Povremeno	Često	Često
	Glavobolja	Često	Često	Često
	Tremor	-	Povremeno	-
	Disgeuzija	Povremeno	Povremeno	Često
	Sinkopa	-	Povremeno	Povremeno*
	Hipoestezija	Povremeno	Povremeno	-
	Parestezija	Povremeno	Povremeno	Često
	Hipertonija	-	Veoma retko	-
	Periferna neuropatija	Retko	Veoma retko	-
	Moždani udar, moguće kao posledica preterane hipotenzije kod pacijenata sa visokim rizikom (videti odeljak 4.4)	-	-	Veoma retko
	Amnezija	Povremeno	-	-
	Ekstrapiramidalni poremećaj (ekstrapiramidalni sindrom)	-	Nepoznato	-
	Poremećaji oka	Poremećaj vida	Retko	Često
Diplopija		-	Često	-
Zamagljen vid		Povremeno	-	-
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	Povremeno	Povremeno	Često
	Vertigo	-	-	Često
	Gubitak sluha	Veoma retko	-	-
Kardiološki poremećaji	Infarkt miokarda usled preterane hipotenzije kod pacijenata sa visokim rizikom (videti odeljak 4.4)	-	Veoma retko	Veoma retko
	Angina pectoris (videti odeljak 4.4)	-	-	Veoma retko
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i atrijalnu fibrilaciju)	-	Povremeno	Veoma retko
	Tahikardija	-	-	Povremeno*
	Palpitacije	-	Često	Povremeno*
Vaskularni poremećaji	Hipotenzija (i događaji povezani sa hipotenzijom)	-	Povremeno	Često
	Vaskulitis	-	Veoma retko	Povremeno*
	Crvenilo lica	-	Često	-

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Faringolaringealni bol	Često	-	-
	Epistaksa	Često	-	-
	Kašalj	-	Povremeno	Često
	Dispneja	-	Često	Često
	Bronhospazam	-	-	Povremeno
	Eozinofilna pneumonija	-	-	Veoma retko
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina	Često	Često	Često
	Povraćanje	Povremeno	Povremeno	Često
	Bol u gornjem i donjem delu abdomena	Povremeno	Često	Često
	Dispepsija	Često	Često	Često
	Dijareja	Često	Često	Često
	Konstipacija	Često	Često	Često
	Suva usta	-	Povremeno	Povremeno
	Pankreatitis	Povremeno	Veoma retko	Veoma retko
	Gastritis	-	Veoma retko	-
	Hiperplazija desni	-	Veoma retko	-
	Promene u ritmu pražnjenja creva	-	Često	-
	Podrigivanje	Povremeno	-	-
	Flatulencija	Često	-	-
Hepatobilijarni poremećaji	Hepatitis, bilo citolitički ili holestatski (videti odeljak 4.4)	Povremeno	Veoma retko	Veoma retko
	Žutica	-	Veoma retko	-
	Holestaza	Retko	-	-
	Insuficijencija jetre	Veoma retko	-	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Povremeno	Povremeno	Često
	Pruritus	Povremeno	Povremeno	Često
	Urtikarija	Povremeno	Povremeno	Povremeno
	Purpura	-	Povremeno	-
	Diskoloracija kože	-	Povremeno	-
	Hiperhidroza	-	Povremeno	Povremeno
	Egzantem	-	Povremeno	-
	Alopecija	Povremeno	Povremeno	-
	Angioedem (videti odeljak 4.4)	Retko	Veoma retko	Povremeno
	Eksfolijativni dermatitis	-	Veoma retko	-
	Pemfigoid	-	-	Povremeno*
	<i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom	Retko	Veoma retko	-
	Fotosenzitivne reakcije	-	Veoma retko	Povremeno*
	Toksična epidermalna nekroliza	Retko	-	-
	Eritema multiforme	Retko	Veoma retko	Veoma retko
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Otok u zglobovima	Često	-	-
	Otok članaka	-	Često	-
	Bol u ekstremitetima	Često	-	-
	Artralgija	Često	Povremeno	Povremeno*
	Spazam mišića	Često	Često	Često
	Mijalgija	Često	Povremeno	Povremeno*
	Bol u leđima	Često	Povremeno	-
	Bol u vratu	Povremeno	-	-

	Zamor mišića	Povremeno	-	-
	Miopatija	Retko	-	-
	Miozitis	Retko	-	-
	Rabdomioliza	Retko	-	-
	Tendinopatija, ponekad komplikovana rupturom	Retko	-	-
	Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (videti odeljak 4.4)	Nepoznato	-	-
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Poremećaj mikturicije	-	Povremeno	-
	Nokturija	-	Povremeno	-
	Polakiurija	-	Povremeno	-
	Bubrežna insuficijencija	-	-	Povremeno
	Akutna bubrežna insuficijencija	-	-	Veoma retko
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Eretilna disfunkcija	-	Povremeno	Povremeno
	Ginekomastija	Veoma retko	Povremeno	-
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Astenija	Povremeno	Često	Često
	Umor	Povremeno	Često	-
	Edem	-	Veoma često	-
	Bol u grudima	Povremeno	Povremeno	Povremeno*
	Bol	-	Povremeno	-
	Malaksalost	Povremeno	Povremeno	Povremeno*
	Periferni edem	Povremeno	-	Povremeno*
	Pireksija	Povremeno	-	Povremeno*
Ispitivanja	Povećanje nivoa uree u krvi	-	-	Povremeno*
	Povećanje nivoa kreatinina u krvi	-	-	Povremeno*
	Povećanje nivoa enzima jetre	-	Veoma retko**	Retko
	Povećanje nivoa bilirubina u krvi	-	-	Retko
	Povećanje telesne mase	Povremeno	Povremeno	-
	Pozitivan nalaz leukocita u urinu	Povremeno	-	-
	Smanjenje telesne mase	-	Povremeno	-
	Odstupanje od normalnih vrednosti testova funkcije jetre	Često	-	-
	Povećanje nivoa kreatin kinaze u krvi	Često	-	-
	Smanjene vrednosti hemoglobina i hematokrita	-	-	Veoma retko
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Pad	-	-	Povremeno*

* Učestalost je izračunata na osnovu kliničkih studija za spontano prijavljena neželjena dejstva.

** U većini slučajeva konzistentno sa holestazom.

Kod pacijenata koji su primali atorvastatin, kao i kod drugih inhibitora HMG CoA reduktaze, javlja se povišeni nivo serumskih transaminaza. Ove promene su obično bile blage, prolazne i nisu zahtevale prekid lečenja. Klinički značajan porast (više nego 3 puta veći od gornje granice normale) koncentracije serumskih

transaminaza se javio kod 0,8% pacijenata koji su primali atorvastatin. Ovo povećanje je bilo dozno zavisno i reverzibilno kod svih pacijenata.

Povećanje koncentracije serumske kreatin kinaze (CK) više nego 3 puta veće od gornje granice normale javilo se kod 2,5% pacijenata koji su primali atorvastatin, što je slično vrednosti zabeleženoj u kliničkim ispitivanjima kod drugih inhibitora HMG CoA reduktaze. Vrednosti više nego 10 puta veće od gornje granice normale javile su se kod 0,4% pacijenata koji su primali atorvastatin (videti odeljak 4.4).

Sledeća neželjena dejstva prijavljena su prilikom terapije nekim statinima:

- Poremećaj seksualne funkcije.
- Depresija.
- Retki slučajevi intersticijalne plućne bolesti, posebno prilikom dugotrajne terapije (videti odeljak 4.4).
- Dijabetes melitus: učestalost zavisi od prisustva, odnosno odsustva, faktora rizika (glukoza natašte $\geq 5,6$ mmol/L, BMI > 30 kg/m², povećane vrednosti triglicerida, hipertenzija u anamnezi).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Ne postoje podaci o predoziranju lekom Lipertance kod ljudi.

Atorvastatin:

Simptomi i terapija:

Nema specifične terapije za predoziranje atorvastatinom. U slučaju predoziranja, pacijenta treba lečiti simptomatski i, po potrebi, uvoditi suportivne mere. Potrebno je pratiti funkciju jetre i koncentraciju kreatin kinaze u serumu. S obzirom na visoki procenat vezivanja atorvastatina za proteine plazme, ne može se očekivati da hemodijaliza značajno poveća klirens atorvastatina.

Amlodipin:

Iskustvo sa namernim predoziranjem kod ljudi je ograničeno.

Simptomi:

Raspoloživi podaci pokazuju da bi veliko predoziranje moglo da dovede do izražene periferne vazodilatacije i moguće, do refleksne tahikardije. Prijavljeni su slučajevi izražene i verovatno produžene sistemske hipotenzije koja može dovesti sve do šoka sa fatalnim ishodom.

Terapija:

Klinički značajna hipotenzija usled predoziranja amlodipinom zahteva aktivnu kardiovaskularnu podršku, uključujući često praćenje srčane i respiratorne funkcije, podizanje ekstremiteta i praćenje volumena cirkulišuće tečnosti i lučenja urina. Prilikom ponovnog uspostavljanja vaskularnog tonusa i krvnog pritiska vazokonstriktor može biti koristan, pod uslovom da nema kontraindikacija za njegovu primenu. Intravenski

primenjen kalcijum-glukonat može biti od koristi prilikom otklanjanja dejstva blokade kalcijumskih kanala. Gastrična lavaža može biti korisna u nekim slučajevima. Kod zdravih dobrovoljaca je pokazano da upotreba aktivnog uglja do 2 sata nakon primene 10 mg amlodipina smanjuje resorpciju amlodipina. S obzirom da se amlodipin u velikoj meri vezuje za proteine plazme, nije verovatno da bi dijaliza bila od koristi.

Perindopril:

Simptomi:

Simptomi udruženi sa predoziranjem ACE inhibitorima mogu da uključuju hipotenziju, cirkulatorni šok, poremećaj elektrolita, bubrežnu insuficijenciju, hiperventilaciju, tahikardiju, palpitacije, bradikardiju, ošamućenost, anksioznost i kašalj.

Terapija:

Preporučeno lečenje predoziranja sastoji se od intravenske infuzije fiziološkog rastvora natrijum hlorida 9 mg/mL (0,9%). Ako dođe do hipotenzije, pacijenta treba staviti u položaj predviđen za stanje šoka. Ako postoji mogućnost, treba razmotriti i primenu infuzije angiotenzina II i/ili intravensku primenu kateholamina. Perindopril može da se ukloni iz sistemske cirkulacije hemodijalizom (videti odeljak 4.4). Terapija pejsmejkerom indicovana je kod bradikardije koja ne reaguje na terapiju. Potrebno je stalno pratiti vitalne znake, koncentraciju elektrolita u serumu i koncentraciju kreatinina.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Inhibitori HMG CoA reduktaze, ostale kombinacije

ATC šifra: C10BX11

Mehanizam dejstva

Atorvastatin

Atorvastatin je selektivni, kompetitivni inhibitor HMG CoA reduktaze, enzima od kojeg zavisi brzina konverzije 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzima A u mevalonat, prekursor sterola uključujući i holesterol. Trigliceridi i holesterol se u jetri inkorporiraju u lipoproteine veoma male gustine (VLDL) i otpuštaju se u plazmu kojom se dalje prenose u periferna tkiva. LDL lipoprotein se stvara iz VLDL-a i katabolizuje se prvenstveno preko receptora sa visokim afinitetom za LDL (LDL receptori).

Amlodipin

Amlodipin je inhibitor influksa jona kalcijuma iz grupe dihidropiridina (blokatori sporih kanala ili antagonisti jona kalcijuma) i inhibira transmembranski influks jona kalcijuma u srčani i vaskularni glatki mišić.

Perindopril

Perindopril je inhibitor angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitor) koji konvertuje angiotenzin I u angiotenzin II. Konvertujući enzim, ili kinaza, je egzopeptidaza koja omogućava konverziju angiotenzina I u vazokonstriktorni angiotenzin II, a takođe stimuliše razgradnju bradikinin, vazodilatatorne supstance, u neaktivni heptapeptid. Inhibicija ACE dovodi do smanjenja količine angiotenzina II u plazmi, što vodi porastu reninske aktivnosti u plazmi (putem inhibicije negativne povratne sprege pri otpuštanju renina) i smanjenom lučenju aldosterona. Budući da ACE inaktivira bradikinin, inhibicija ACE takođe dovodi do povećane aktivnosti i sistemskih i lokalnih kalikrein-kinin sistema (čime se aktivira sistem prostaglandina). Moguće je da ovaj mehanizam doprinosi efektu ACE inhibitora na snižavanje krvnog pritiska i da je delimično odgovoran za neka njihova neželjena dejstva (na primer, kašalj). Perindopril deluje preko svog aktivnog metabolita, perindoprilata. Drugi metaboliti ne pokazuju sposobnost inhibicije ACE *in vitro*.

Farmakodinamsko dejstvo

Atorvastatin

Atorvastatin snižava nivo holesterola i lipoproteina u plazmi inhibirajući HMG CoA reduktazu i posledično biosintezu holesterola u jetri, i preko povećanja broja LDL-receptora na površini ćelija jetre, što omogućava povećano preuzimanje i katabolizam LDL čestica.

Atorvastatin smanjuje stvaranje i broj LDL čestica. Atorvastatin prouzrokuje značajno i trajno povećanje aktivnosti LDL receptora povezano sa povoljnom promenom kvaliteta cirkulišućih LDL čestica. Atorvastatin efektivno smanjuje koncentraciju LDL holesterola kod pacijenata sa homozigotnom familijarnom hiperholesterolemijom, kod pacijenata koji obično ne reaguju dobro na hipolipemijske lekove.

Amlodipin

Mehanizam antihipertenzivnog dejstva amlodipina je posledica direktnog relaksantnog dejstva na glatke vaskularne mišiće. Precizan mehanizam kojim amlodipin ublažava anginu nije sasvim utvrđen, ali amlodipin smanjuje ukupno ishemijsko opterećenje putem sledeća dva dejstva:

- 1) Amlodipin dovodi do dilatacije perifernih arteriola i na taj način smanjuje ukupni periferni otpor (*afterload*) nasuprot koga srce radi. Pošto srčana frekvencija ostaje stabilna, ovim rasterećenjem srca smanjuje se potrošnja energije miokarda i njegova potreba za kiseonikom.
- 2) Mehanizam dejstva amlodipina verovatno obuhvata i dilataciju glavnih koronarnih arterija i arteriola, i u normalnim i u ishemičnim regijama. Ovom dilatacijom se povećava isporuka kiseonika miokardu kod pacijenata sa spazmom koronarne arterije (Prinzmetalova angina).

Perindopril

Hipertenzija:

Perindopril pokazuje aktivnost u svim stepenima hipertenzije: blage do umerene, ili teške. Redukcija sistolnog i dijastolnog arterijskog pritiska nastaje i u ležećem i uspravnom položaju.

Perindopril smanjuje periferni vaskularni otpor, što dovodi do sniženja krvnog pritiska. Kao posledica toga, periferni protok krvi raste bez uticaja na srčani puls.

Protok krvi kroz bubrege po pravilu raste, dok se brzina glomerularne filtracije obično ne menja.

Srčana insuficijencija:

Perindopril smanjuje srčani rad smanjujući prethodno (*preload*) i naknadno opterećenje srca (*afterload*).

Klinička efikasnost i bezbednost

Nije ispitivan uticaj leka Lipertance na morbiditet i mortalitet.

Atorvastatin

Pokazano je da atorvastatin snižava koncentraciju ukupnog holesterola (30%-46%), LDL holesterola (41%-61%), apolipoproteina B (34%-50%) i triglicerida (14%-33%), dok uzrokuje varijabilno povećanje HDL holesterola i apolipoproteina A1 u studijama odgovora na dozu. Ovi rezultati su isti i kod pacijenata koji boluju od heterozigotne familijarne hiperholesterolemije, nefamilijarnih formi hiperholesterolemije i mešovutih hiperlipidemija, uključujući i pacijente koji boluju od insulin-nezavisnog dijabetes melitusa.

Redukcija ukupnog holesterola, LDL holesterola i apolipoproteina B dokazano smanjuje rizik za nastanak kardiovaskularnih događaja i kardiovaskularnog mortaliteta.

Homozigotna familijarna hiperholesterolemija

Osmonedeljna multicentrična, otvorena *compassionate use* studija, sa opcijom faze produženja varijabilnog trajanja obuhvatila je 335 pacijenata, od kojih je 89 bolovalo od homozigotne familijarne hiperholesterolemije. Od ovih 89 pacijenata, srednji procenat sniženja LDL holesterola iznosio je približno 20%. Atorvastatin je primenjivan u dozama do 80 mg/dan.

Prevenција kardiovaskularnih bolesti

ASCOT (*The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) je bilo internacionalno, randomizovano kliničko ispitivanje sa 2x2 faktorijskim dizajnom, u kome su poređena dva različita antihipertenzivna režima lečenja kod 19257 pacijenata (ASCOT-BPLA – *blood pressure lowering arm*, grupa u kojoj je praćeno snižavanje krvnog pritiska), kao i efekat dodavanja 10 mg atorvastatina u poređenju sa placebom kod 10305 pacijenata

(ASCOT-LLA – *lipid lowering arm*, grupa u kojoj je praćeno snižavanje nivoa lipida) na fatalne i nefatalne koronarne događaje.

Efekat atorvastatina na fatalne i nefatalne koronarne događaje ispitan je kod hipertenzivnih pacijenata starosti od 40 do 79 godina bez infarkta miokarda ili lećenja angine u anamnezi, a sa nivoima ukupnog holesterola (TC) $\leq 6,5$ mmol/L (251 mg/dL). Svi pacijenti su imali najmanje 3 od prethodno definisanih faktora rizika za kardiovaskularne bolesti: muški pol, starost ≥ 55 godina, pušenje, dijabetes, koronarne bolesti srca kod srodnika prvog kolena u anamnezi, odnos ukupni holesterol/HDL holesterol > 6 , bolest perifernih krvnih sudova, hipertrofiju leve komore, prethodni cerebrovaskularni događaj, specifične abnormalnosti u EKG-u, proteinuriju/albuminuriju.

Pacijenti su lećeni antihipertenzivnom terapijom, koja je zasnovana na amlodipinu ili atenololu. Kako bi se postigle ciljne vrednosti krvnog pritiska ($<140/90$ mmHg za pacijente bez dijabetesa, odnosno $<130/80$ mmHg za dijabetičare), grupi koja je primala amlodipin mogao se u terapiju dodati perindopril, a grupi koja je dobijala atenolol dodat je bendroflumetiazid.

Pacijenti su primali antihipertenzivnu terapiju (režim lećenja zasnovan na amlodipinu ili atenololu) i raspoređeni su da primaju ili 10 mg atorvastatina dnevno ($n=5168$) ili placebo ($n=5137$).

Kombinacija atorvastatina i amlodipina pokazala je znaćajno smanjenje u primarnom parametru praćenja za fatalne koronarne događaje i nefatalni infarkt miokarda od 53% (95% CI [0,31; 0,69], $p<0,0001$) u poređenju sa grupom koja je primala amlodipin + placebo, i od 39% (95% CI [0,08; 0,59], $p<0,016$) u poređenju sa grupom koja je primala atorvastatin + atenolol.

U podgrupi pacijenata iz ASCOT-LLA koja je definisana u *post-hoc* analizi, i u kojoj su pacijenti primali istovremeno atorvastatin, amlodipin i perindopril ($n=1814$), uoćeno je smanjenje pojave fatalnih koronarnih događaja i nefatalnog infarkta miokarda od 38% (95% CI [0,36; 1,08]) u poređenju sa terapijom atorvastatinom, atenololom i bendroflumetiazidom ($n=1978$). Takođe je uoćeno znaćajno smanjenje od 24% u ukupnim kardiovaskularnim događajima i procedurama (95% CI [0,59; 0,97]), smanjenje od 31% u ukupnim koronarnim događajima (95% CI [0,48; 1,0]), i znaćajno smanjenje od 50% u fatalnom i nefatalnom moždanom udaru (95% CI [0,29; 0,86]), smanjenje od 39% za kombinovani ishod koji se sastoji od infarkta miokarda bez smrtnog ishoda, koronarnih događaja sa smrtnim ishodom i procedure koronarne revaskularizacije (95% CI [0,38; 0,97]), i smanjenje od 42% za kombinovani ishod koji se sastoji od kardiovaskularnog mortaliteta, infarkta miokarda i moždanog udara (95% CI [0,40; 0,85]).

Amlodipin

Doziranjem jednom dnevno kod pacijenata sa hipertenzijom obezbeđuje se klinićeki znaćajno smanjenje krvnog pritiska, i u lećećem i u uspravnom poloćaju, u periodu od 24 sata. Zbog sporog poćetka delovanja, akutna hipertenzija nije karakteristika primene amlodipina.

Primena amlodipina jednom dnevno kod pacijenata sa anginom produćava ukupno vreme fizićke aktivnosti, vreme do nastupa angine i vreme do snićavanja ST-intervalu za 1 mm, i smanjuje ućestalost napada angine i primenu tableta gliceril trinitrata (nitroglicerina).

Primena amlodipina nije bila u vezi sa pojavom metabolićkih nećeljenih dejstava ili promenama nivoa lipida u plazmi, pa je pogodan za primenu kod pacijenata sa astmom, dijabetesom i gihtom.

Upotreba kod pacijenata sa koronarnom arterijskom boleću (KAB)

Efikasnost amlodipina u prevenciji klinićkih događaja kod pacijenata sa koronarnom arterijskom boleću (KAB) ispitivana je u nezavisnom, multicentrićnom, randomizovanom, dvostruko-slepom, placebo kontrolisanom ispitivanju na 1997 pacijenata: Porećenje amlodipina u odnosu na enalapril po pitanju sprećavanja pojave tromboze (CAMELOT – *Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*). Ukupno 663 pacijenta bila su na terapiji amlodipinom u dozi od 5-10 mg, 673 na terapiji enalaprilom u dozi od 10-20 mg, a 655 pacijenata primalo je placebo, kao dodatak standardnoj terapiji koja ukljućuje statine, beta-blokatore, diuretike i acetilsalicilnu kiselinu, tokom 2 godine. Najznaćajniji rezultati efikasnosti prikazani su u tabeli ispod. Rezultati ukazuju na to da je terapija amlodipinom bila povezana sa manjim brojem hospitalizacija zbog angine i postupaka revaskularizacije kod pacijenata sa KAB.

Incidenca značajnih kliničkih parametara praćenja u studiji CAMELOT

Ishod	Stopa kardiovaskularnih događaja			Amlodipin vs. Placebo	
	Broj (%)			Odnos rizika (95% CI)	p vrednost
	Amlodipin	Placebo	Enalapril		
<u>Primarni parametar praćenja</u>					
Kardiovaskularna neželjena dejstva	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Pojedinačno</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 KSI	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 primenjivo	0,04
Novi nastup periferne vaskularne bolesti	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Skraćenice: KSI = kongestivna srčana insuficijencija; CI = interval pouzdanosti; IM = infarkt miokarda; TIA = tranzitorni ishemijski atak.

Primena kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom

Hemodinamska ispitivanja i kontrolisana klinička ispitivanja zasnovana na fizičkom opterećenju pacijenata sa srčanom insuficijencijom NYHA klase II-IV pokazala su da amlodipin ne dovodi do kliničkog pogoršanja, a na osnovu rezultata podnošenja fizičkog opterećenja, ejskione frakcije leve komore i kliničke simptomatologije.

U placebo kontrolisanom ispitivanju (PRAISE) koje je dizajnirano radi procene pacijenata sa srčanom insuficijencijom NYHA klase III-IV koji su primali digoksin, diuretike i ACE inhibitore, pokazalo se da amlodipin nije doveo do povećanog rizika od mortaliteta, odnosno kombinovanog rizika od mortaliteta i morbiditeta sa srčanom insuficijencijom.

U nastavku dugotrajnog placebo kontrolisanog ispitivanja (PRAISE-2) amlodipina kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom NYHA klase III i IV, bez kliničkih simptoma ili objektivnog nalaza za već postojeću ishemijsku bolest, a koji su primali stabilne doze ACE inhibitora, digitalisa i diuretika, nije zabeležen efekat amlodipina na ukupan kardiovaskularni mortalitet. U istoj populaciji pacijenata zabeležena je veća učestalost plućnog edema povezana sa primenom amlodipina.

Ispitivanje terapije za prevenciju srčanog udara (ALLHAT)

Randomizovana, dvostruko slepa studija morbiditeta i mortaliteta pod nazivom „Terapija za snižavanje krvnog pritiska i nivoa lipida u prevenciji srčanog udara (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) (ALLHAT) je sprovedena da bi se uporedile novije medikamentne terapije: amlodipin 2,5-10 mg/dan (blokator kalcijumovih kanala) ili lizinopril 10-40 mg/dan (ACE inhibitor) kao prva linija terapije, sa terapijom tiazidnim diuretikom, hlortalidonom 12,5-25 mg/dan, u terapiji blage do umerene hipertenzije.

Ukupno 33357 hipertenzivnih pacijenata starosti 55 godina ili starijih su randomizovani i praćeni tokom prosečno 4,9 godina. Pacijenti su imali najmanje jedan dodatni faktor rizika koronarne bolesti srca, uključujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (> 6 meseci pre uključivanja) ili dokumentovanu drugu aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (ukupno 51,5%), dijabetes tip 2 (36,1%), HDL holesterol < 35 mg/dL (11,6%), hipertrofiju leve komore dijagnostikovanoj elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), aktivno pušenje (21,9%).

Primarni parametar praćenja je bio sastavljen od fatalne koronarne bolesti srca ili nefatalnog infarkta miokarda. Nije bilo značajne razlike u primarnom parametru praćenja između terapije zasnovane na amlodipinu i terapije zasnovane na hlortalidonu: RR 0,98 (95% CI (0,90-1,07) p = 0,65). Među sekundarnim

parametrima praćenja, učestalost srčane insuficijencije (komponenta složenog kardiovaskularnog parametra praćenja u studiji) je bila značajno veća u amlodipin grupi u poređenju sa hlortalidon grupom (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, (95% CI [1,25-1,52] p < 0,001)). Međutim, nije bilo značajne razlike u ukupnom mortalitetu između terapije amlodipinom i terapije hlortalidonom, RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p = 0,20).

Perindopril

Hipertenzija:

Antihipertenzivna aktivnost posle primene pojedinačne doze dostiže maksimum između 4. i 6. sata i održava se tokom najmanje 24 h – efekat na kraju doznog intervala iznosi oko 87-100% maksimalnog efekta.

Do sniženja krvnog pritiska dolazi jako brzo. Kod pacijenata sa terapijskim odgovorom na lek, normalizacija krvnog pritiska se postiže posle 1 meseca i održava se bez pojave tahifilakse.

Nakon obustave primene leka se ne javlja povratni efekat (*rebound* efekat).

Perindopril smanjuje hipertrofiju leve komore.

Potvrđeno je da perindopril ima vazodilatatorne osobine kod ljudi. Ovaj lek poboljšava elastičnost velikih arterija i smanjuje odnos debljine medije i lumena malih arterija.

Dodavanje tiazidnih diuretika dovodi do aditivnog sinergizma. Kombinacija ACE inhibitora sa tiazidnim diuretikom takođe smanjuje rizik od hipokalijemije koja nastaje kod primene samog diuretika.

Pacijenti sa stabilnom koronarnom arterijskom bolešću:

Ispitivanje EUROPA bilo je multicentrično, međunarodno, randomizovano, dvostruko slepo, placebo kontrolisano kliničko ispitivanje koje je trajalo 4 godine.

Dvanaest hiljada dvesta osamnaest (12218) pacijenata starijih od 18 godina bili su randomizovano razvrstani u grupu koja je lečena sa 8 mg perindopril terc-butilamina (što odgovara 10 mg perindopril-arginina) (n=6110), ili u grupu koja je primala placebo (n=6108).

Pacijenti u populaciji uključenoj u ispitivanje imali su dokazanu koronarnu arterijsku bolest bez dokazanih kliničkih znakova srčane insuficijencije. Sveukupno, 90% pacijenata je ranije imalo infarkt miokarda i/ili je bilo podvrgnuto koronarnoj revaskularizaciji. Većina pacijenata je primila ispitivani lek u sklopu uobičajenog lečenja koje uključuje inhibitore agregacije trombocita, lekove za sniženje nivoa lipida u krvi i beta-blokatore.

Glavni kriterijum efikasnosti terapije bio je sastavljen od kardiovaskularnog mortaliteta, nefatalnog infarkta miokarda i/ili srčanog zastoja sa uspešnim oživljavanjem. Lečenje perindopril terc-butilaminom u dozi od 8 mg (što odgovara 10 mg perindopril-arginina) jednom dnevno dovelo je do značajnog apsolutnog sniženja u odnosu na primarni parametar praćenja od 1,9% (sniženje relativnog rizika od 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - p<0,001).

Kod pacijenata sa infarktom miokarda i/ili revaskularizacijom u anamnezi, zabeleženo je apsolutno sniženje od 2,2%, što odgovara RRR-u od 22,4% (95% CI [12,0; 31,6] - p<0,001) za primarni parametar praćenja u poređenju sa placebom.

Ostalo: dvostruka blokada renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS)

Dve velike, randomizovane, kontrolisane studije (*ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)* i *VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)*) su ispitivale upotrebu kombinacije ACE inhibitora sa blokatorom receptora angiotenzina II.

ONTARGET studija je sprovedena kod pacijenata sa kardiovaskularnom ili cerebrovaskularnom bolešću u anamnezi, ili dijabetes melitusom tipa 2 sa dokazima o oštećenju perifernih organa. VA NEPHRON-D studija je sprovedena sa pacijentima sa dijabetes melitusom tipa 2 i dijabetičkom nefropatijom.

Ove studije nisu pokazale značajan povoljan efekat na renalne i/ili kardiovaskularne ishode i mortalitet, dok su primećeni povećani rizici od pojave hiperkalijemije, akutnog oštećenja bubrega i/ili hipotenzije u poređenju sa monoterapijom.

Uzevši u obzir njihove slične farmakodinamske osobine, rezultati su primenjivi na druge ACE inhibitore i blokatore receptora za angiotenzin II.

Dakle, ACE inhibitori i blokatori receptora za angiotenzin II se ne smeju koristiti istovremeno kod pacijenata sa dijabetičkom nefropatijom.

ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je bila studija dizajnirana da ispita koristi dodavanja aliskirena standardnoj terapiji ACE inhibitorom ili blokatorom

receptora za angiotenzin II kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 i hroničnom bolešću bubrega, kardiovaskularnom bolešću, ili oboje. Studija je prekinuta ranije zbog povećanog rizika od neželjenih ishoda. Kardiovaskularna smrt i moždani udar su bročano bili češći u grupi koja je primenivala aliskiren nego u placebo grupi, a neželjene reakcije i ozbiljne neželjene reakcije od značaja (hiperkalijemija, hipotenzija i renalna disfunkcija) su češće prijavljivane u grupi koja je primala aliskiren nego u placebo grupi.

Pedijatrijska populacija

Na raspolaganju nema podataka o primeni leka Lipertance kod dece.

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka Lipertance u svim podgrupama pedijatrijske populacije za lečenje ishemijskih bolesti koronarnih arterija, hipertenzije i povišenih nivoa holesterola (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Kliničko ispitivanje interakcija lekova na zdravim dobrovoljcima, pokazalo je da istovremena primena atorvastatina u dozi od 40 mg, amlodipina u dozi od 10 mg i perindopril-arginina u dozi od 10 mg dovodi do povećanja vrednosti PIK-a atorvastatina od 23%, što nije klinički značajno. Maksimalna koncentracija perindopрила povećana je za oko 19%, ali to nije imalo uticaja na farmakokinetiku njegovog aktivnog metabolita, perindoprilata. Brzina i stepen resorpcije amlodipina, kada se primenjuje istovremeno sa atorvastatinom i perindoprilom, nisu bili značajno različiti od brzine i stepena resorpcije amlodipina kada se primenjuje kao monoterapija.

Atorvastatin

Resorpcija

Atorvastatin se brzo resorbuje posle oralne primene; maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) se postiže posle 1-2 sata. Obim resorpcije se povećava srazmerno povećanju doze atorvastatina. Nakon oralne primene, bioraspoloživost atorvastatina iz film tableta je 95% do 99% u odnosu na bioraspoloživost rastvora za oralnu primenu. Apsolutna bioraspoloživost atorvastatina je oko 12%, a sistemska raspoloživost inhibitorne aktivnosti HMG CoA reduktaze je bila oko 30%. Mala sistemska raspoloživost se pripisuje presistemskom klirensu u sluznici gastrointestinalnog trakta i/ili metabolizmu prvog prolaza kroz jetru.

Distribucija

Srednji volumen distribucije za atorvastatin je oko 381 L. Atorvastatin je $\geq 98\%$ vezan za proteine plazme.

Biotransformacija

Atorvastatin se metaboliše preko citohroma P450 3A4 do orto- i parahidroksi-derivata i raznih produkata beta-oksidacije. Pored drugih puteva, ovi proizvodi se dalje metabolišu glukuronidacijom. *In vitro* inhibicija HMG CoA reduktaze orto- i parahidroksi-derivatima je ekvivalentna inhibiciji atorvastatinom. Oko 70% cirkulišuće inhibitorne aktivnosti za HMG CoA reduktazu se pripisuje aktivnim metabolitima.

Eliminacija

Atorvastatin se eliminiše primarno preko žuči posle hepatičkog i/ili ekstrahepatičkog metabolizma; međutim, izgleda da lek ne podleže značajno enterohepatičkoj recirkulaciji. Srednje poluvreme eliminacije atorvastatina kod čoveka je oko 14 sati, ali je poluvreme inhibicije aktivnosti HMG CoA reduktaze 20 do 30 sati zbog doprinosa aktivnih metabolita.

Posebne populacije

Starije osobe: Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi su više kod zdravih starijih osoba nego kod mladih odraslih osoba, dok su efekti na lipide bili slični kao i kod mlađe populacije pacijenata.

Pol: Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi kod žena se razlikuju (za oko 20% je viša C_{max} i za 10% manja PIK) u odnosu na muškarce. Međutim, nije bilo klinički značajnih razlika u dejstvu na lipide između muškaraca i žena.

Insuficijencija bubrega: Bolest bubrega nema uticaja na koncentracije atorvastatina ili njegovih aktivnih metabolita u plazmi, kao ni na njihove efekte na lipide.

Insuficijencija jetre: Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi su značajno povišene (oko 16 puta C_{max} i 11 puta PIK) kod pacijenata sa hroničnom bolešću jetre izazvanom alkoholom (Child-Pugh B).

SLOC1B1 polimorfizam: OATP1B1 transportni protein učestvuje u preuzimanju svih inhibitora HMG CoA reduktaze, uključujući i atorvastatin, od strane ćelija jetre. Kod pacijenata sa prisutnim polimorfizmom SLCO1B1 postoji rizik od povećane izloženosti atorvastatinu, što može dovesti do povećanog rizika od rabdomiolize (videti odeljak 4.4). Polimorfizam gena koji kodira transportni protein OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) povezan je sa 2,4 puta povećanom sistemskom izloženošću (PIK) u odnosu na osobe koje nemaju ovu genotipsku varijantu (c.521TT). Kod ovih pacijenata je takođe moguće genetsko oštećenje hepatičkog preuzimanja atorvastatina. Moguće posledice po efikasnost nisu poznate.

Amlodipin

Resorpcija

Amlodipin se dobro resorbuje nakon oralne primene terapijskih doza, uz postizanje maksimalne koncentracije u krvi između 6-12 sati nakon primene doze. Utvrđeno je da apsolutna bioraspoloživost iznosi između 64% i 80%. Uzimanje hrane ne utiče na bioraspoloživost amlodipina.

Distribucija

Volumen distribucije je oko 21 L/kg. *In vitro* studije su pokazale da je oko 97,5% cirkulišućeg amlodipina vezano za proteine plazme.

Biotransformacija i eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije iz plazme iznosi oko 35-50 sati i u skladu je sa doziranjem jednom dnevno.

Amlodipin se intenzivno metaboliše u jetri do neaktivnih metabolita, dok se 60% primenjene doze izlučuje urinom u obliku metabolita, a 10% kao neizmenjeni lek.

Posebne populacije pacijenata

Primena kod pacijenata sa oštećenjem jetre: Veoma ograničeni klinički podaci su raspoloživi o primeni amlodipina kod pacijenata sa oštećenjem jetre. Pacijenti sa insuficijencijom jetre imaju smanjen klirens amlodipina što rezultira dužim poluvremenom eliminacije i povećanjem vrednosti PIK-a za oko 40-60%.

Primena kod starijih pacijenata: Vreme do pojave maksimalnih koncentracija amlodipina u plazmi slično je kod starijih i mlađih ispitanika. Klirens amlodipina ima tendenciju smanjivanja što dovodi do povećanja PIK i poluvremena eliminacije kod starijih pacijenata. Povećanja PIK i poluvremena eliminacije kod pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom su bila u skladu sa očekivanjima u odnosu na starosnu grupu kojoj su ispitanici pripadali.

Perindopril

Resorpcija

Nakon oralne primene, perindopril se brzo resorbuje i maksimalna koncentracija u plazmi se postiže u roku od 1 sata. Poluvreme eliminacije perindoprila iz plazme je 1 sat.

Biotransformacija

Perindopril je prolek. Oko 27% primenjenog perindoprila u cirkulaciju dolazi kao aktivni metabolit perindoprilat. Pored perindoprilata, perindopril ima još 5 neaktivnih metabolita. Maksimalna koncentracija perindoprilata u plazmi se postiže posle 3-4 h. Unos hrane smanjuje konverziju perindoprila u perindoprilat, a time i bioraspoloživost, pa perindopril-arginin treba uzimati oralno, u pojedinačnoj dnevnoj dozi, ujutru pre obroka.

Linearnost

Pokazan je linearan odnos između doze perindopрила i njegove koncentracije u plazmi.

Distribucija

Volumen distribucije je prosečno 0,2 L/kg za nevezani perindoprilat. Vezivanje perindoprilata za proteine plazme je 20%, prvenstveno za angiotenzin konvertujući enzim, ali je zavisno od koncentracije.

Eliminacija

Perindoprilat se eliminiše urinom, i terminalno poluvreme eliminacije nevezane frakcije je približno 17 sati, pa se stanje ravnoteže postiže u roku od 4 dana.

Posebne populacije pacijenata

Starije osobe: Eliminacija perindoprilata je smanjena kod starije populacije, kao i kod pacijenata sa insuficijencijom srca ili bubrega.

Pacijenti sa oštećenjem bubrega: Prilagođavanje doze kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom je zavisno od stepena oštećenja (klirensa kreatinina).

Dijalizni klirens perindoprilata je 70 mL/min.

Kod pacijenata sa cirozom: Kinetika perindopрила je izmenjena kod pacijenata sa cirozom, hepatski klirens osnovnog molekula je redukovano za polovinu. Međutim, količina formiranog perindoprilata se ne smanjuje i zato nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljke 4.2 i 4.4).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nisu rađena pretklinička ispitivanja sa fiksnom kombinacijom leka Lipertance.

Atorvastatin

Reproduktivna toksičnost i uticaj na fertilitet: Dokazi iz eksperimentalnih studija na životinjama ukazuju da inhibitori HMG CoA reduktaze mogu uticati na razvoj embriona ili fetusa. Atorvastatin nije imao uticaja na fertilitet i nije bio teratogen kod pacova, kunića i pasa. Ipak, toksičnost na fetus uočena je kod pacova i kunića pri primeni doza koje su bile toksične za majku. Kod mladunaca pacova primećen je odloženi razvoj i smanjeno postnatalno preživljavanje pri izlaganju gravidnih ženki visokim dozama atorvastatina. Postoji dokaz o prolasku kroz placentu kod pacova. Koncentracije atorvastatina u plazmi kod pacova slične su koncentracijama u mleku. Nije poznato da li se atorvastatin i njegovi metaboliti izlučuju u mleku kod ljudi.

Karcinogenost, mutagenost: Atorvastatin nije ispoljio mutageni i klastogeni potencijal u četiri *in vitro* testa i jednom *in vivo* modelu. Atorvastatin nije pokazao kancerogenost kod pacova, ali su visoke doze kod miševa (koje dovode do 6-11 puta povećane vrednosti PIK₀₋₂₄ u odnosu na vrednosti koje se postižu kod ljudi nakon primene najviše preporučene doze) dovele do pojave hepatocelularnog adenoma kod mužjaka i hepatocelularnog karcinoma kod ženki.

Amlodipin

Reproduktivna toksičnost: Reproductive studije na pacovima i miševima su pokazale odložen i produžen porođaj i smanjeno preživljavanje mladunaca pri dozama oko 50 puta većim od maksimalne preporučene doze za ljude, izražene u mg/kg.

Oštećenje fertiliteta: Nije bilo uticaja na fertilitet pacova koji su primali amlodipin (mužjaci tokom 64 dana, ženke tokom 14 dana pre parenja) u dozi do 10 mg/kg/dan (8 puta* više od maksimalne preporučene doze za ljude od 10 mg izračunate na osnovu mg/m²). U drugoj studiji na pacovima u kojoj su mužjaci pacova primali amlodipin-besilat tokom 30 dana u dozi uporedivoj sa humanom dozom zasnovanom na mg/kg, primećene su smanjene koncentracije u plazmi folikulostimulirajućeg hormona i testosterona, kao i smanjena gustina sperme, broj zrelih spermataida i Sertolijevih ćelija.

Karcinogenost, mutagenost: Kod pacova i miševa koji su primali amlodipin putem hrane tokom 2 godine u dozama koje obezbeđuju dnevne nivoe od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan nisu primećeni kancerogeni efekti. Najviša doza (za miševе slična maksimalnoj preporučenoj dozi od 10 mg na bazi mg/m², a za pacove dvostruko veća*) je bila približna maksimalnoj podnošljivoj dozi za miševе, ali ne i za pacove. Studije mutagenosti nisu pokazale dejstvo leka na nivou gena ili hromozoma.

*Zasnovano na telesnoj masi pacijenta od 50 kg.

Perindopril

Hronična toksičnost: U studijama hronične toksičnosti pri oralnoj primeni (kod pacova i majmuna), ciljni organ je bubreg, a oštećenja bubrega su reverzibilna.

Reproduktivna toksičnost i uticaj na fertilitet: Studije reproduktivne toksičnosti (pacovi, miševi, zečevi i majmuni) nisu pokazale znake embriotoksičnosti ni teratogenosti. Međutim, pokazano je da ACE inhibitori, kao klasa, ispoljavaju neželjena dejstva na kasni fetalni razvoj koji rezultira fetalnom smrću i kongenitalnim efektima na glodare i zečeve: primećene su renalne lezije i povećani peri i post-natalni mortalitet. Nije bilo uticaja na fertilitet kod mužjaka ni ženki pacova.

Karcinogenost, mutagenost: Ni u *in vitro*, ni u *in vivo* studijama nije primećeno mutageno dejstvo. Karcinogeni efekti nisu primećeni u dugotrajnim studijama na pacovima i miševima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lipertance, film tableta, 10 mg/5 mg/5 mg; 20 mg/5 mg/5 mg; 20 mg/5 mg/10 mg; 20 mg/10 mg/10 mg i 40 mg/10 mg/10 mg:

Jezgro tablete:

Laktoza, monohidrat;

Kalcijum-karbonat;

Hidroksipropilceluloza;

Natrijum-skrobglikolat (tip A);

Celuloza, mikrokristalna;

Maltodekstrin;

Magnezijum-stearat.

Film obloga:

Glicerol;

Hipromeloza;

Makrogol 6000;

Magnezijum-stearat;

Titan-dioksid (E171);

Gvožđe-oksidi, žuti (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

Tablete su stabilne 30 dana nakon prvog otvaranja kontejnera za tablete.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja. Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Lipertance, film tableta, 10 mg/5 mg/5 mg:

Unutrašnje pakovanje je polipropilenski kontejner za tablete, koji sadrži 30 film tableta, sa zatvaračem od polietilena niske gustine koji sadrži desikant. Kontejner za tablete sadrži regulator protoka od polietilena niske gustine (LDPE) koji sprečava brzo izlaženje tableta iz kontejnera.

Spoljnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži jedan kontejner za tablete (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

Lipertance, film tableta, 20 mg/5 mg/5 mg; 20 mg/5 mg/10 mg; 20 mg/10 mg/10 mg i 40 mg/10 mg/10 mg:

Unutrašnje pakovanje je polipropilenski kontejner za tablete, koji sadrži 30 film tableta, sa zatvaračem od polietilena niske gustine koji sadrži desikant.

Spoljnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži jedan kontejner za tablete (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

Servier d.o.o.,
Milutina Milankovića 11a,
Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole:

<i>Lipertance, film tableta, 10 mg/5 mg/5 mg:</i>	515-01-04677-15-001
<i>Lipertance, film tableta, 20 mg/5 mg/5 mg:</i>	515-01-04676-15-001
<i>Lipertance, film tableta, 20 mg/5 mg/10 mg:</i>	515-01-04675-15-001
<i>Lipertance, film tableta, 20 mg/10 mg/10 mg:</i>	515-01-04674-15-001
<i>Lipertance, film tableta, 40 mg/10 mg/10 mg:</i>	515-01-04673-15-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

<i>Lipertance, film tableta, 10 mg/5 mg/5 mg:</i>	08.11.2016.
<i>Lipertance, film tableta, 20 mg/5 mg/5 mg:</i>	08.11.2016.
<i>Lipertance, film tableta, 20 mg/5 mg/10 mg:</i>	08.11.2016.
<i>Lipertance, film tableta, 20 mg/10 mg/10 mg:</i>	08.11.2016.
<i>Lipertance, film tableta, 40 mg/10 mg/10 mg:</i>	08.11.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2019.