

AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ NR. 13328/2020/01-02-03-04-05-06
13329/2020/01-02-03-04-05
13330/2020/01-02-03-04-05
13331/2020/01-02-03-04-05
13332/2020/01-02-03-04-05

Anexa 2

Rezumatul caracteristicilor produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

LIPERTANCE 10 mg/5 mg/5 mg comprimate filmate

[LIPERTANCE 20 mg/5 mg/5 mg comprimate filmate]

[LIPERTANCE 20 mg/10 mg/5 mg comprimate filmate]

[LIPERTANCE 20 mg/10 mg/10 mg comprimate filmate]

[LIPERTANCE 40 mg/10 mg/10 mg comprimate filmate]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține atorvastatină calcică trihidrat 10,82 mg echivalent cu atorvastatină 10 mg, perindopril arginină 5 mg echivalent cu perindopril 3,40 mg și amlodipină besilat 6,94 mg echivalent cu amlodipină 5 mg.

[Un comprimat filmat conține atorvastatină calcică trihidrat 21,64 mg echivalent cu atorvastatină 20 mg, perindopril arginină 5 mg echivalent cu perindopril 3,40 mg și amlodipină besilat 6,94 mg echivalent cu amlodipină 5 mg.]

[Un comprimat filmat conține atorvastatină calcică trihidrat 21,64 mg echivalent cu atorvastatină 20 mg, perindopril arginină 10 mg echivalent cu perindopril 6,79 mg și amlodipină besilat 6,94 mg echivalent cu amlodipină 5 mg.]

[Un comprimat filmat conține atorvastatină calcică trihidrat 21,64 mg echivalent cu atorvastatină 20 mg, perindopril arginină 10 mg echivalent cu perindopril 6,79 mg și amlodipină besilat 13,87 mg echivalent cu amlodipină 10 mg.]

[Un comprimat filmat conține atorvastatină calcică trihidrat 43,28 mg echivalent cu atorvastatină 40 mg, perindopril arginină 10 mg echivalent cu perindopril 6,79 mg și amlodipină besilat 13,87 mg echivalent cu amlodipină 10 mg.]

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 27,46 mg (conține 26,09 mg lactoză) pentru LIPERTANCE 10/5/5 mg, 54,92 mg (conține 52,17 mg lactoză) pentru LIPERTANCE 20/5/5 mg, 20/10/5 mg și 20/10/10 mg, și 109,84 mg (conține 104,35 mg lactoză) pentru LIPERTANCE 40/10/10 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

LIPERTANCE 10/5/5 mg: comprimate filmate de culoare galbenă, rotunde, cu diametru de 7 mm, cu o rază de curbura de 25 mm, marcate cu "1" pe o față și cu "1" pe cealaltă față.

[LIPERTANCE 20/5/5 mg: comprimate filmate de culoare galbenă, rotunde, cu diametru de 8,8 mm, cu o rază de curbura de 32 mm, marcate cu "2" pe o față și cu "2" pe cealaltă față.]

[LIPERTANCE 20/10/5 mg: comprimate filmate de culoare galbenă, pătrate, cu latura de 9 mm, cu o rază de curbura de 16 mm, marcate cu "3" pe o față și cu "3" pe cealaltă față.]

[LIPERTANCE 20/10/10 mg: comprimate filmate de culoare galbenă, ovale, cu lungime de 12,7 mm și lățime de 6,35 mm, marcate cu "4" pe o față și cu "4" pe cealaltă față.]

[LIPERTANCE 40/10/10 mg: comprimate filmate de culoare galbenă, ovale, cu lungime de 16 mm și lățime de 8 mm, marcate cu "5" pe o față și cu "5" pe cealaltă față.]

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

LIPERTANCE este indicat ca tratament de substituție în hipertensiunea arterială esențială și/sau boala coronariană stabilă, asociate cu hipercolesterolemie primară sau hiperlipidemie mixtă, la pacienți adulți a căror afecțiune este deja controlată cu atorvastatină, perindopril și amlodipină, administrate concomitent, în aceleași doze, dar ca produse separate.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza uzuală este un comprimat pe zi, administrat în doză unică.

Combinatia în doză fixă nu este indicată ca tratament de inițiere.

Dacă este necesară o schimbare a dozei, trebuie avută în vedere stabilirea treptată individuală a dozei fiecărei componente.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente (vezi pct. 4.4 și 4.5)

La pacienții cărora li se administrează agenții antivirali elbasvir/grazoprevir împotriva hepatitei cu virus C sau letermovir pentru profilaxia infecției cu citomegalovirus, concomitent cu LIPERTANCE, doza de atorvastatină din LIPERTANCE nu trebuie să depășească 20 mg pe zi.

Nu se recomandă utilizarea LIPERTANCE la pacienții care iau letermovir administrat concomitent cu ciclosporină.

Insuficiență renală (vezi pct. 4.4)

LIPERTANCE poate fi administrat la pacienții cu clearance-ul creatininei ≥ 60 ml/min și nu este recomandat la pacienții cu clearance-ul creatininei < 60 ml/min. La acești pacienți se recomandă stabilirea treptată individuală a dozei fiecărei componente.

Vârstnici (vezi pct. 4.4 și 5.2)

Vârstnicii pot fi tratați cu LIPERTANCE corespunzător funcției renale.

Insuficiență hepatică (vezi pct 4.3, 4.4 și 5.2)

LIPERTANCE trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică. LIPERTANCE este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice active.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea LIPERTANCE la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date. Prin urmare, utilizarea la copii și adolescenți nu este recomandată.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatul de LIPERTANCE trebuie administrat în doză unică zilnică, dimineața, înainte de masă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active, la orice alt inhibitor al ECA, la derivați dihidropiridinici, la statine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Afecțiuni hepatice active sau creșteri persistente și inexplicabile ale valorilor serice ale transaminazelor, care depășesc de 3 ori limita superioară a valorilor normale;
- În timpul sarcinii și alăptării și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive adecvate (vezi pct. 4.6);
- Administrarea concomitentă cu antiviralele în doză fixă glecaprevir/pibrentasvir împotriva hepatitei cu virus C,
- Hipotensiune arterială severă;
- Șoc (inclusiv șoc cardiogen);
- Obstrucție a tractului de ejecție al ventriculului stâng (de exemplu, cardiomiopatie hipertrofică obstructivă și stenoză aortică de grad mare);
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic după infarct miocardic acut;
- Antecedente de angioedem (edem Quincke) asociat cu terapia anterioară cu inhibitor al ECA;
- Angioedem ereditar sau idiopatic;
- Asociere cu medicamente care conțin aliskiren la pacienții cu diabet zaharat sau cu insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73m²) (vezi pct. 4.4 și 5.1);
- Administrare concomitentă cu terapia sacubitril/valsartan. LIPERTANCE nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore de la administrarea ultimei doze a sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.4 și 4.5);
- Tratamente extracorporale care determină contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ (vezi pct. 4.5);
- Stenoză semnificativă de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționările și precauțiile speciale legate de atorvastatină, perindopril și amlodipină trebuie luate în considerare pentru LIPERTANCE.

Insuficiență hepatică

Din cauza prezenței componentei atorvastatină în LIPERTANCE, trebuie efectuate periodic teste ale funcției hepatice. La pacienții care prezintă orice semne sau simptome sugestive de disfuncție hepatică trebuie efectuate teste ale funcției hepatice. Pacienții care prezintă valori serice crescute ale transaminazelor trebuie monitorizați până la normalizarea acestor valori. În cazul în care persistă o creștere a valorilor serice ale transaminazelor de peste 3 ori față de limita superioară a valorilor normale (LSVN), se recomandă scăderea dozei de atorvastatină prin administrarea componentelor individuale sau întreruperea tratamentului cu atorvastatină (vezi pct. 4.8). LIPERTANCE trebuie administrat cu precauție la pacienții care consumă cantități substanțiale de alcool etilic și/sau au afecțiuni hepatice în antecedente.

Rar, inhibitorii ECA au fost asociați cu un sindrom care debutează cu icter colestatic și progresează spre necroză hepatică fulminantă și (uneori) deces. Mecanismul de producere al acestui sindrom nu este înțeles pe deplin. Pacienții tratați cu LIPERTANCE, care dezvoltă icter sau creșteri marcate ale valorilor serice ale

enzimelor hepatice, trebuie să întrerupă administrarea LIPERTANCE și să fie supravegheați medical în mod corespunzător (vezi pct. 4.8).

La pacienții cu insuficiență hepatică, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al amlodipinei este prelungit iar valorile ASC sunt mai mari; dozele recomandate nu au fost stabilite. Este necesară monitorizarea atentă a pacienților tratați cu LIPERTANCE și care prezintă insuficiență hepatică severă.

Luând în considerare efectele atorvastatinei, perindoprilului și amlodipinei, LIPERTANCE este contraindicat la pacienții cu afecțiuni hepatice active sau creșteri persistente și inexplicabile ale valorilor serice ale transaminazelor, care depășesc de 3 ori limita superioară a valorilor normale. LIPERTANCE trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică și la pacienții care consumă cantități substanțiale de alcool etilic și/sau au boli hepatice în antecedente. Dacă este necesară modificarea dozei, aceasta trebuie efectuată prin modificarea treptată a dozei fiecărei componente.

Efecte asupra musculaturii scheletice

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA-reductazei, atorvastatina poate afecta, în situații rare, musculatura scheletică și poate determina mialgie, miozită și miopatie, care pot progresa către rabdomioliză, o afecțiune care poate pune viața în pericol, caracterizată prin creșteri marcate ale valorilor plasmatice ale creatin kinazei (CK) (> 10 ori LSVN), mioglobinemie și mioglobinurie, care pot duce la insuficiență renală.

S-au raportat foarte rar cazuri de miopatie necrozantă mediată imun (MNMI) în timpul sau după tratamentul cu anumite statine. MNMI este caracterizată clinic prin slăbiciune persistentă a musculaturii proximale și valori plasmatice crescute ale creatin kinazei, care persistă și după întreruperea tratamentului cu statină, anticorpi anti-HMG CoA reductază pozitivi și ameliorare la tratamentul cu medicamente imunosupresoare.

Determinarea creatin kinazei:

Concentrația plasmatică a creatin kinazei (CK) nu trebuie determinată după un efort fizic intens sau în prezența oricărei alte cauze posibile de creștere a valorilor concentrațiilor plasmatice ale CK, deoarece astfel devine dificilă interpretarea rezultatelor. Dacă valorile inițiale ale concentrațiilor plasmatice ale CK sunt crescute semnificativ (> 5 ori LSVN), determinarea trebuie repetată după 5 până la 7 zile, pentru confirmarea rezultatelor.

Înainte de tratament:

Atorvastatina trebuie administrată cu precauție la pacienții cu factori predispozanți la rabdomioliză. Valoarea concentrațiilor plasmatice ale creatin kinazei (CK) trebuie determinată înaintea inițierii tratamentului cu statine în următoarele situații:

- Insuficiență renală
- Hipotiroidism
- Antecedente personale sau familiale de afecțiuni musculare ereditare
- Antecedente de toxicitate musculară indusă de o statină sau de un fibrat
- Antecedente de boli hepatice și/sau consum excesiv de alcool etilic
- La persoanele vârstnice (cu vârsta peste 70 de ani), necesitatea acestei determinări trebuie luată în considerare în funcție de prezența altor factori predispozanți la rabdomioliză
- Situații în care poate apărea o creștere a valorilor concentrațiilor plasmatice ale CK, cum sunt interacțiuni cu alte medicamente sau alte forme de interacțiune (vezi pct. 4.5) și grupe speciale de pacienți, incluzând subgrupuri genetice (vezi pct. 5.2).

În aceste situații trebuie evaluate riscurile posibile ale tratamentului comparativ cu beneficiile urmărite, recomandându-se monitorizarea clinică a pacienților.

Dacă valorile inițiale ale concentrațiilor plasmatice ale CK sunt semnificativ crescute (> 5 ori LSVN), tratamentul nu trebuie început.

În timpul tratamentului:

- Pacienții trebuie avertizați să semnaleze prompt durerile musculare, crampele sau senzația de slăbiciune musculară, în special dacă aceste simptome sunt însoțite de stare generală de rău sau febră.
- Dacă aceste simptome apar în cursul tratamentului cu LIPERTANCE, trebuie determinate valorile concentrațiilor plasmaticice ale CK. Dacă aceste valori sunt semnificativ crescute (> 5 ori LSVN), tratamentul trebuie întrerupt.
- Dacă simptomele musculare sunt severe și determină disconfort zilnic, chiar dacă valorile concentrațiilor plasmaticice ale CK sunt crescute dar $\leq 5 \times$ LSVN, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.
- Dacă simptomele se remit și valorile concentrațiilor plasmaticice ale CK revin la normal, reînceperea tratamentului cu atorvastatină sau inițierea unui tratament alternativ cu o altă statină trebuie efectuate utilizând dozele minime și cu monitorizare strictă a pacientului.
- Tratamentul cu LIPERTANCE trebuie întrerupt dacă apare o creștere semnificativă clinic a valorilor concentrațiilor plasmaticice ale CK ($>10 \times$ LSVN) sau dacă se suspectează sau se confirmă rabdomioliză.

Tratament concomitent cu alte medicamente:

Din cauza prezenței componentei atorvastatină, riscul de rabdomioliză este crescut atunci când LIPERTANCE este administrat concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică a atorvastatinei, cum sunt inhibitorii puternici ai CYP3A4 sau ai proteinelor de transport (de exemplu, ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir și inhibitorii de protează HIV incluzând ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc). De asemenea, riscul de miopatie poate crește prin administrarea concomitentă de gemfibrozil și alți derivați de acid fibric, antivirale pentru tratamentul hepatitei cu virus C (VHC) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicină, niacină sau ezetimib. Dacă este posibil, se va lua în considerare utilizarea terapiilor alternative (care nu interacționează) în locul acestor medicamente.

În cazurile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu LIPERTANCE este necesară, beneficiul și riscul unui tratament concomitent trebuie evaluate atent. La pacienții tratați cu medicamente care cresc concentrația plasmatică a atorvastatinei este recomandată inițierea tratamentului cu cea mai mică doză disponibilă de atorvastatină. În plus, în cazul administrării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP3A4, trebuie luată în considerare o doză inițială mai mică de atorvastatină și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți (vezi pct. 4.5).

Din cauza prezenței componentei atorvastatină, LIPERTANCE nu trebuie administrat concomitent cu formulări pentru uz sistemic ale acidului fusidic sau în decurs de 7 zile de la întreruperea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții la care utilizarea sistemică a acidului fusidic este considerată esențială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele cazuri letale) la pacienții la care s-au administrat acid fusidic și statine în asociere (vezi pct 4.5). Pacientul trebuie sfătuit să solicite imediat sfatul medicului dacă prezintă simptome de slăbiciune musculară, durere sau sensibilitate.

Tratamentul cu statine poate fi reluat după șapte zile de la administrarea ultimei doze de acid fusidic.

În situații excepționale, în cazul în care administrarea sistemică prelungită a acidului fusidic este necesară, de exemplu, pentru tratamentul infecțiilor severe, necesitatea administrării concomitente a LIPERTANCE cu acid fusidic trebuie luată în considerare de la caz la caz și sub supraveghere medicală atentă.

Miastenia gravis, miastenie oculară:

În câteva cazuri s-a raportat că statinele induc *de novo* sau agravează miastenia gravis sau miastenia oculară preexistentă (vezi pct. 4.8). LIPERTANCE trebuie întrerupt în cazul agravării simptomelor. S-au raportat recurențe în cazul în care s-a (re)administrat aceeași statină sau una diferită.

Boală pulmonară interstițială:

Cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială au fost raportate la unele statine, în special în cazul terapiei de lungă durată (vezi pct. 4.8). Simptomele prezentate pot include dispnee, tuse neproductivă și

deteriorare a stării generale (fatigabilitate, scădere în greutate și febră). Dacă se suspectează că pacientul a dezvoltat boală pulmonară interstițială, tratamentul cu LIPERTANCE trebuie întrerupt.

Diabet zaharat:

Anumite dovezi sugerează că statinele, ca și clasă de medicamente, determină creșterea glicemiei, iar la unii pacienți aflați la risc crescut de declanșare a diabetului, acestea pot produce un anumit grad de hiperglicemie, fiind oportună instituirea controlului glicemic conform protocoalelor. Cu toate acestea, acest risc este depășit de reducerea riscului vascular de către statine și astfel nu trebuie să reprezinte un motiv de întrerupere a tratamentului cu LIPERTANCE. Pacienții aflați la risc (glucoză bazală 5,6 până la 6,9 mmol/l, IMC > 30kg/m², valori crescute ale trigliceridelor, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați atât clinic cât și biochimic, în conformitate cu ghidurile naționale.

Glicemia trebuie monitorizată strict la pacienții cu diabet zaharat tratați cu antidiabetice orale sau cu insulină, mai ales pe parcursul primei luni de tratament cu medicamente care conțin un inhibitor al ECA, cum este LIPERTANCE (vezi pct. 4.5).

Insuficiență cardiacă:

LIPERTANCE trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă. Într-un studiu pe termen lung, controlat cu placebo, efectuat la pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasa III și IV NYHA), incidența raportată a edemului pulmonar a fost mai mare în grupul tratat cu amlodipină decât în grupul la care s-a administrat placebo (vezi pct. 5.1). Blocantele canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece pot crește riscul de evenimente cardiovasculare ulterioare și de mortalitate.

Hipotensiune arterială:

Inhibitorii ECA, cum este perindopril, pot determina scăderea bruscă a tensiunii arteriale. Hipotensiunea arterială simptomatică este rară la pacienții cu hipertensiune arterială necomplicată și apare mai ales la pacienții cu depleție volemică, de exemplu în urma tratamentului diuretic, regimului alimentar hiposodat, dializei, diareei sau vărsăturilor sau la pacienții cu hipertensiune arterială severă renin – dependentă (vezi pct 4.5 și 4.8). Hipotensiunea arterială simptomatică a fost raportată în special la pacienții cu insuficiență cardiacă severă cu sau fără insuficiență renală. Aceasta este posibil să apară la pacienții tratați cu diuretice de ansă în doze mari sau la cei cu hiponatremie sau insuficiență renală funcțională. La pacienții cu risc crescut de hipotensiune arterială simptomatică, începerea tratamentului și ajustarea dozelor trebuie monitorizate atent (vezi pct. 4.8). Aceste recomandări sunt valabile și pentru pacienții cu angină pectorală sau cu boală cerebrovasculară, la care hipotensiunea arterială excesivă poate determina infarct miocardic sau accident cerebral vascular.

Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în clinostatism și, dacă este necesar, va primi perfuzie intravenoasă cu soluție salină 9 mg/ml (0,9%). Un răspuns hipotensiv tranzitor nu reprezintă o contraindicație pentru dozele următoare, care pot fi administrate fără dificultate de îndată ce valorile tensionale au crescut după expansiunea volemică.

La unii pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă care au tensiune arterială normală sau scăzută, o scădere suplimentară a tensiunii arteriale sistemice poate să apară în cazul tratamentului cu perindopril. Acest efect este anticipat și, de obicei, nu este un motiv pentru întreruperea tratamentului. Dacă hipotensiunea arterială devine simptomatică, poate fi necesară o scădere a dozei sau întreruperea tratamentului cu LIPERTANCE.

Stenoză de valvă aortică și valvă mitrală:

Similar altor medicamente ce conțin inhibitori ECA, cum este perindopril, LIPERTANCE trebuie administrat cu precauție la pacienții cu stenoză de valvă mitrală sau cu stenoză aortică semnificativă dar care nu este de grad mare. LIPERTANCE este contraindicat la pacienții cu obstrucție severă la nivelul tractului de ejecție al ventriculului stâng.

Transplant renal:

Nu există experiență în ceea ce privește administrarea de perindopril arginină la pacienții cu transplant renal recent.

Hipertensiune renovasculară:

Există un risc crescut de hipotensiune arterială și insuficiență renală atunci când pacienții cu stenoză de arteră renală bilaterală sau cu stenoză de arteră renală pe rinichi unic funcțional sunt tratați cu inhibitori ai ECA (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu diuretice poate reprezenta un factor contributor. Pierderea funcției renale poate apărea și doar cu modificări minime ale creatininei serice, chiar și la pacienții cu stenoză de arteră renală unilaterală.

Insuficiență renală:

LIPERTANCE poate fi administrat la pacienții cu clearance-ul creatininei ≥ 60 ml/min și nu este recomandat la pacienții cu clearance-ul creatininei < 60 ml/min (insuficiență renală moderată spre severă). La acești pacienți este recomandată stabilirea treptată individuală a dozei fiecărei componente. Monitorizarea de rutină a potasiului și creatininei reprezintă o parte a practicii medicale normale pentru acești pacienți (vezi pct 4.8).

La pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, hipotensiunea arterială ce poate să apară după inițierea tratamentului cu inhibitori ai ECA, cum este perindopril, poate duce la anumite alte afectări ale funcției renale. Insuficiența renală acută, de obicei reversibilă, a fost raportată în această situație.

La unii pacienți cu stenoză de arteră renală bilaterală sau stenoză de arteră renală pe rinichi unic, care au fost tratați cu inhibitori ai ECA, s-a observat o creștere a uremiei și creatininemiei, de obicei reversibilă după întreruperea tratamentului. Aceasta este, în special, probabilă la pacienți cu insuficiență renală. Dacă hipertensiunea renovasculară este, de asemenea, prezentă, există un risc crescut de hipotensiune arterială severă și insuficiență renală.

Unii pacienți hipertensivi fără boală renovasculară pre-existentă aparentă au dezvoltat o creștere a uremiei și creatininemiei, de obicei minoră și tranzitorie, în special când perindopril a fost administrat concomitent cu un diuretic. Această situație este mai posibil să apară la pacienți cu insuficiență renală pre-existentă. Reducerea dozei și/sau întreruperea diureticului și/sau a administrării de LIPERTANCE poate fi necesară.

Amlodipina poate fi utilizată în doze normale la pacienții cu insuficiență renală. Modificările concentrațiilor plasmatică ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul insuficienței renale. Amlodipina nu este dializabilă.

Efectul combinației în doză fixă LIPERTANCE nu a fost studiat în caz de disfuncție renală. În insuficiența renală, dozele de LIPERTANCE trebuie să fie similare cu cele ale componentelor individuale administrate separat.

Pacienți care efectuează ședințe de hemodializă:

Reacții anafilactoide au fost raportate la pacienți care efectuează ședințe de dializă, atunci când se utilizează membrane cu flux mare și care sunt tratați concomitent cu un inhibitor al ECA. La acești pacienți trebuie luată în considerare utilizarea unui alt tip de membrană de dializă sau a unei alte clase de medicamente antihipertensive.

Hipersensibilitate/Angioedem:

Angioedemul feței, extremităților, buzelor, mucoaselor, limbii, glotei și/sau laringelui a fost raportat rar la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril (vezi pct 4.8). Acesta poate apărea în orice moment în timpul tratamentului. În astfel de cazuri, LIPERTANCE trebuie întrerupt imediat și trebuie inițiată monitorizare adecvată până la dispariția completă a simptomelor. În acele situații când edemul a fost limitat la față și buze, acesta s-a rezolvat, în general, fără tratament, cu toate că antihistaminicele s-au dovedit a fi utile în ameliorarea simptomelor.

Angioedemul asociat cu edem laringian poate fi letal. Când există o implicare a limbii, glotei sau laringelui, ce poate determina obstrucția căilor aeriene, terapia de urgență trebuie administrată imediat. Aceasta poate

include administrarea de adrenalină și/sau intubație traheală. Pacientul trebuie atent supravegheat medical până când se obține regresia completă și susținută a simptomelor.

Pacienții cu istoric de angioedem fără legătură cu terapia cu inhibitori ai ECA pot prezenta un risc crescut de angioedem în condițiile tratamentului cu LIPERTANCE (vezi pct 4.3).

Angioedemul intestinal a fost raportat în cazuri rare la pacienții tratați cu inhibitori ai ECA. Acești pacienți au acuzat dureri abdominale, cu sau fără greață sau vărsături; în unele cazuri nu a existat angioedem facial anterior iar valorile esterazei C-1 erau normale. Angioedemul a fost diagnosticat prin proceduri ce au inclus tomografia abdominală, ecografia sau proceduri chirurgicale, iar simptomele au dispărut după întreruperea inhibitorului ECA. Angioedemul intestinal trebuie inclus în diagnosticul diferențial al pacienților tratați cu LIPERTANCE care acuză dureri abdominale.

Asocierea perindoprilului cu combinația sacubitril/valsartan este contraindicată din cauza riscului crescut de apariție a angioedemului (vezi pct. 4.3). Tratamentul cu combinația sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze de perindopril. Dacă tratamentul cu sacubitril/valsartan este întrerupt, terapia cu perindopril nu trebuie inițiată mai devreme de 36 ore după administrarea ultimei doze a combinației sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.5). Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu inhibitorii NEP (de exemplu, racecadotril), cu inhibitorii mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și cu gliptine (de exemplu, linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină) poate duce la un risc crescut de apariție a angioedemului (de exemplu, inflamarea căilor respiratorii sau a limbii, cu sau fără insuficiență respiratorie) (vezi pct. 4.5). Inițierea racecadotril, a inhibitorilor mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și a gliptinelor (de exemplu, linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină) trebuie să se efectueze cu precauție la un pacient deja tratat cu inhibitor ECA.

Reacții anafilactoide în cursul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică (LDL):

Rar, pacienții tratați cu inhibitori ai ECA în cursul aferezei lipoproteinelor cu densitate mică (LDL) cu dextran sulfat au prezentat reacții anafilactoide care pun viața în pericol. Aceste reacții au fost evitate prin întreruperea temporară a tratamentului cu inhibitor al ECA înaintea fiecărei afereze.

Reacții anafilactoide în timpul desensibilizării:

Pacienții tratați cu medicamente care conțin inhibitori ai ECA, cum este LIPERTANCE, în cursul tratamentului de desensibilizare (de exemplu, hymenoptera venom), au prezentat reacții anafilactoide. La acești pacienți, aceste reacții au fost evitate când tratamentul cu inhibitor al ECA a fost întrerupt temporar, dar au reapărut la reluarea inadecvată a tratamentului.

Neutropenie/Agranulocitoză/Trombocitopenie/Anemie:

La pacienții cărora li se administrează inhibitori ai ECA a fost raportată apariția neutropeniei/agranulocitozei, trombocitopeniei și anemiei. La pacienții cu funcție renală normală și fără alți factori favorizanți, neutropenia apare rar. LIPERTANCE trebuie administrat cu precauție deosebită la pacienții cu boli vasculare de colagen, la cei care urmează tratament imunosupresiv, tratament cu alopurinol sau procainamidă sau la cei care au o asociere a acestor factori favorizanți, în special în cazul unei insuficiențe renale pre-existente. Unii dintre acești pacienți au prezentat infecții grave care, în câteva cazuri, nu au răspuns la tratamentul antibiotic intensiv. Dacă LIPERTANCE este administrat la acești pacienți, se recomandă monitorizarea periodică a numărului leucocitelor, iar pacienții trebuie instruiți să raporteze orice semn de infecție (cum sunt dureri în gât, febră).

Rasă:

Inhibitorii ECA determină o frecvență mai mare a angioedemului la pacienții din rasa neagră decât la cei din celelalte rase.

LIPERTANCE, care conține inhibitorul ECA perindopril, poate fi mai puțin eficace în scăderea tensiunii arteriale la populația din rasa neagră decât la populația din celelalte rase, posibil din cauza unei prevalențe mai mari a hiporeninемiei la populația hipertensivă de rasă neagră.

Tuse:

Tusea a fost raportată la utilizarea inhibitorilor ECA. Caracteristic, tusea este neproductivă, persistentă și dispăre la întreruperea tratamentului. Tusea indusă de terapia cu inhibitori ai ECA poate fi considerată ca parte a diagnosticului diferențial al tusei la pacienții tratați cu LIPERTANCE.

Intervenții chirurgicale/Anestezie:

La pacienții ce urmează să li se efectueze intervenții chirurgicale importante sau în cursul anesteziei cu medicamente ce pot produce hipotensiune arterială, LIPERTANCE poate bloca formarea angiotensinei II, secundar eliberării compensatorii de renină. Tratamentul trebuie întrerupt cu o zi înaintea intervenției chirurgicale. Dacă apare hipotensiune arterială și se consideră că este cauzată de acest mecanism, aceasta poate fi corectată prin expansiune volemică.

Hiperkaliemie:

La unii pacienți tratați cu inhibitori ai ECA, inclusiv perindopril, s-au observat creșteri ale kaliemiei, inhibitorii ECA pot provoca hiperkaliemie deoarece inhibă eliberarea aldosteronului. Efectul nu este de obicei semnificativ la pacienții cu funcție renală normală. Factorii de risc pentru apariția hiperkaliemiei includ insuficiența renală, alterarea funcției renale, vârsta (>70 ani), diabetul zaharat, evenimente intercurrente, în special deshidratarea, decompensarea cardiacă acută, acidoza metabolică și utilizarea concomitentă a diureticelor care economisesc potasiul (spironolactonă, eplerenonă, triamteren sau amilorid), a suplimentelor de potasiu sau a substituenților de sare ce conțin potasiu; sau pacienți care utilizează alte medicamente asociate cu creșterea kaliemiei (de exemplu heparina, co-trimoxazol cunoscut și sub denumirea trimetoprim/sulfametoxazol) și în special antagoniști ai aldosteronului sau blocanților receptorilor de angiotensină. Utilizarea suplimentelor de potasiu, a diureticelor care economisesc potasiu sau a substituenților de sare ce conțin potasiu, în special la pacienții cu insuficiență renală, poate duce la o creștere semnificativă a kaliemiei. Hiperkaliemia poate produce aritmii grave, uneori letale. Diureticelor care economisesc potasiu și blocanților receptorilor pentru angiotensină trebuie utilizate cu prudență la pacienții la care se administrează inhibitori ECA și este necesară monitorizarea potasemiei și a funcției renale. Dacă utilizarea concomitentă a medicamentelor de mai sus cu LIPERTANCE este considerată justificată, aceasta trebuie făcută cu precauție și cu monitorizarea frecventă a kaliemiei (vezi pct.4.5).

Asocierea cu litiu:

Asocierea între litiu și medicamente care conțin perindopril, cum este LIPERTANCE, nu este în general recomandată (vezi pct. 4.5).

Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Există dovezi că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului crește riscul de apariție a hipotensiunii arteriale, hiperkaliemiei și de diminuare a funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută). Prin urmare, nu este recomandată blocarea dublă a SRAA prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau aliskirenului (vezi pct. 4.5 și 5.1).

Dacă terapia de blocare dublă este considerată necesară, aceasta trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic specialist și cu monitorizarea atentă și frecventă a funcției renale, valorilor electroliților și tensiunii arteriale.

Inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie utilizați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

Aldosteronism primar:

În general, pacienții cu aldosteronism primar nu răspund la tratamentul cu medicamente antihipertensive care acționează prin inhibarea sistemului renină-angiotensină. Prin urmare, utilizarea acestui medicament nu este recomandată.

Excipienți:

Lactoză: pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Natriemie:

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23mg) per comprimat, adică practic ”nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datele provenite din studii clinice au evidențiat faptul că blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), prin administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA, blocanților receptorilor angiotensinei II sau a aliskirenilui, este asociată cu o frecvență mai mare a reacțiilor adverse, cum sunt hipotensiunea arterială, hiperkaliemia și diminuarea funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu administrarea unui singur medicament care acționează asupra SRAA (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.1).

Nu s-au efectuat studii de interacțiune între LIPERTANCE și alte medicamente, cu toate că separat au fost realizate studii cu atorvastatină, perindopril și amlodipină. Rezultatele acestor studii sunt prezentate mai jos.

Medicamente care cresc riscul de angioedem:

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu sacubitril/valsartan este contraindicată, deoarece poate crește riscul de apariție a angioedemului (vezi pct 4.3 și 4.4). Tratamentul cu sacubitril/valsartan nu trebuie inițiat mai devreme de 36 ore de la administrarea ultimei doze de perindopril. Terapia cu perindopril nu trebuie inițiată mai devreme de 36 ore de la administrarea ultimei doze de sacubitril/valsartan (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA cu racecadotril, cu inhibitorii mTOR (de exemplu, sirolimus, everolimus, temsirolimus) și cu gliptine (de exemplu, linagliptină, saxagliptină, sitagliptină, vildagliptină) poate duce la un risc crescut de apariție a angioedemului (vezi pct.4.4).

Medicamente care determină hiperkaliemie:

Deși potasiul seric rămâne de obicei în limite normale, la anumiți pacienți tratați cu LIPERTANCE poate apărea hiperkaliemie. Unele medicamente sau clase terapeutice pot crește riscul de apariție a hiperkaliemiei: aliskiren, săruri de potasiu, diuretice care economisesc potasiu (de exemplu, spironolactonă, triamteren sau amilorid), inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II, AINS, heparine, medicamente imunosupresoare cum sunt ciclosporina sau tacrolimus, trimetoprim și cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) deoarece trimetoprimul este cunoscut că acționează ca un diuretic care economisește potasiul, cum ar fi amiloridul. Asocierea acestor medicamente crește riscul de hiperkaliemie. Prin urmare, utilizarea concomitentă a LIPERTANCE cu medicamentele de mai sus, nu este recomandată. Dacă utilizarea concomitentă este considerată justificată, aceasta trebuie făcută cu precauție și cu monitorizarea frecventă a kaliemiei.

Administrări concomitente contraindicate (vezi pct. 4.3):

Componentă	Interacțiuni cunoscute cu următoarele medicamente	Interacțiuni cu alte medicamente
Perindopril	Aliskiren	Administrarea concomitentă de LIPERTANCE cu aliskiren este contraindicată la pacienții cu diabet zaharat sau insuficiență renală (RFG < 60 ml/min/1,73m ²), din cauza riscului de apariție al hiperkaliemiei, agravare a funcției renale și creștere a mortalității și morbidității cardiovasculare.
	Tratamente extracorporale	Tratamente extracorporale care determină contactul sângelui cu suprafețe încărcate negativ, cum sunt dializa sau hemofiltrarea cu anumite membrane cu flux mare (de exemplu, membrane de poliacrilonitril), precum și afereza cu dextran sulfat a lipoproteinelor cu densitate mică, din cauza riscului crescut de apariție a reacțiilor anafilactoide (vezi pct. 4.3). Dacă astfel de tratamente sunt necesare, trebuie luată în considerare utilizarea altor tipuri de membrane de dializă sau a altor clase de medicamente antihipertensive.
Atorvastatină	Glecaprevir/pibrentasvir	Tratamentul concomitent cu LIPERTANCE este contraindicat din cauza riscului crescut de miopatie.

Administrări concomitente nerecomandate (vezi pct. 4.4):

Componentă	Interacțiuni cunoscute cu următoarele medicamente	Interacțiuni cu alte medicamente
Atorvastatină	Inhibitori puternici ai CYP3A4	<p>Atorvastatina este metabolizată prin intermediul citocromului P450 3A4 (CYP3A4) și este substrat al proteinelor hepatice de transport, polipeptidului de transport al anionilor organici 1B1 (OATP1B1) și transportorului 1B3 (OATP1B3). Metaboliții atorvastatinei sunt substraturi ale OATP1B1. Atorvastatina este de asemenea identificată ca substrat al transportorilor de eflux ai glicoproteinei P (gp-P) și al proteinei de rezistență la cancerul mamar (BCRP), care pot limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei (vezi pct. 5.2). Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori ai CYP3A4 sau ai proteinelor de transport poate determina creșterea concentrației plasmatice a atorvastatinei și un risc crescut de miopatie. De asemenea, acest risc poate fi crescut în cazul administrării concomitente de atorvastatină și alte medicamente care au un potențial de a induce miopatie, cum sunt derivați ai acidului fibric și ezetimibă (vezi pct. 4.4).</p> <p>S-a demonstrat că inhibitorii puternici ai CYP3A4 determină concentrații plasmatice crescute de atorvastatină (vezi Tabelul 1 și informații specifice mai jos). Dacă este posibil, trebuie evitată administrarea concomitentă de inhibitori potenți ai CYP3A4 (de exemplu, ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, unele antivirale folosite pentru tratamentul VHC (de exemplu, combinația în doză fixă elbasvir/grazoprevir) și inhibitorii de protează HIV, incluzând ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc). În cazul în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu atorvastatină nu poate fi evitată, trebuie luate în considerare utilizarea unor doze inițiale și doze maxime de atorvastatină mai mici și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți (vezi Tabelul 1).</p>
Perindopril	Aliskiren	La alți pacienți decât cei cu diabet zaharat sau insuficiență renală, din cauza riscului de hiperkaliemie, agravare a funcției renale și creștere a morbidității și mortalității cardiovasculare.

Componentă	Interacțiuni cunoscute cu următoarele medicamente	Interacțiuni cu alte medicamente
	Tratament concomitent cu inhibitor al ECA și blocant al receptorilor de angiotensină	În literatură s-a raportat că, în cazul pacienților cu boală aterosclerotică dovedită, insuficiență cardiacă sau diabet zaharat cu afectare de organ în stadiu terminal, tratamentul concomitent cu inhibitor al ECA și blocant al receptorilor de angiotensină este asociat cu o frecvență mai mare a hipotensiunii arteriale, sincopelor, hiperkaliemiei și agravării funcției renale (inclusiv insuficiență renală acută), comparativ cu utilizarea unui singur medicament pentru sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Blocarea dublă (de exemplu, prin asocierea unui inhibitor al ECA cu un antagonist al receptorilor de angiotensină II) trebuie limitată la cazurile individuale bine definite și cu monitorizarea atentă a funcției renale, kaliemiei și tensiunii arteriale.
	Estramustină	Risc de creștere a reacțiilor adverse cum este angioedemul.
	Litiu	În timpul administrării concomitente de litiu cu inhibitori ai ECA s-au raportat creșteri reversibile ale concentrației plasmatice a litiului și ale toxicității acestuia. Nu se recomandă utilizarea LIPERTANCE în asociere cu litiu, dar dacă această asociere se dovedește necesară, trebuie monitorizate cu atenție concentrațiile plasmatice ale litiului (vezi pct. 4.4).
	Diuretice care economisesc potasiu (cum sunt triamteren, amilorid, eplerenona, spironolactona), săruri de potasiu	Aceste medicamente au dovedit ca induc hiperkaliemie (cu potențial letal), în special în asociere cu insuficiența renală (efecte hiperkaliemiante aditive). Asocierea LIPERTANCE cu aceste medicamente nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Dacă totuși administrarea concomitentă este recomandată, aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență și cu monitorizarea frecventă a kaliemiei și creatininemiei.
Amlodipină	Dantrolen (perfuzie)	La animale, s-au observat fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular asociate hiperkaliemiei, după administrarea de verapamil și dantrolen intravenos. Din cauza riscului de hiperkaliemie, se recomandă să se evite administrarea concomitentă a medicamentelor care conțin blocante ale canalelor de calciu, cum este LIPERTANCE, la pacienții susceptibili de hipertermie malignă sau în timpul tratamentului pentru hipertermie malignă.
Atorvastatină / Amlodipină	Grepfrut sau suc de grepfrut	Administrarea concomitentă de cantități mari de suc de grepfrut și atorvastatină nu este recomandată (vezi Tabelul 1). Administrarea de LIPERTANCE, care conține amlodipină, împreună cu grepfrut sau suc de grepfrut nu este recomandată deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, ceea ce determină o creștere a efectului de scădere a tensiunii arteriale.

Administrări concomitente care necesită prudență deosebită:

Componentă	Interacțiuni cunoscute cu următoarele medicamente	Interacțiuni cu alte medicamente
Atorvastatină	Inhibitori moderați ai CYP3A4	Inhibitorii moderați ai CYP3A4 (de exemplu, eritromicină, diltiazem, verapamil și fluconazol) pot determina creșterea concentrației plasmatice de atorvastatină (vezi Tabelul 1). S-a observat un risc crescut de miopatie la utilizarea eritromicinei în asociere cu statine. Nu au fost efectuate studii de interacțiune care să evalueze efectele amiodaronei sau verapamilului asupra atorvastatinei. Atât amiodarona, cât și verapamilul sunt cunoscute pentru efectul inhibitor asupra activității CYP3A4, iar administrarea concomitentă cu atorvastatină poate determina o creștere a expunerii la atorvastatină. Ca urmare, la administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A4, trebuie luată în considerare o doză maximă mai mică a componentei atorvastatină în LIPERTANCE și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a pacientului (vezi Tabelul 1). Se recomandă monitorizarea clinică adecvată după inițiere sau după ajustarea dozei de inhibitor.
	Inductori ai CYP3A4	Administrarea concomitentă de atorvastatină cu inductori ai citocromului P450 3A (de exemplu, efavirenz, rifampicină, sunătoare) poate duce la scăderi variabile ale concentrației plasmatice de atorvastatină. Din cauza mecanismului de interacțiune dual al rifampicinei (inductor al citocromului P450 3A și inhibitor al transportorului de captare hepatocitar OATP1B1), se recomandă administrarea simultană a atorvastatinei și rifampicinei, deoarece întârzierea utilizării atorvastatinei după administrarea rifampicinei a fost asociată cu o reducere semnificativă a concentrației plasmatice a atorvastatinei. Cu toate acestea, efectul rifampicinei asupra concentrației de atorvastatină în hepatocite este necunoscut, iar dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați cu atenție din punct de vedere al eficacității.
	Digoxină	La administrarea concomitentă de doze repetate de digoxină și 10 mg atorvastatină, concentrația plasmatică la starea de echilibru a digoxinei a avut o ușoară creștere (vezi Tabelul 2). Pacienții tratați cu digoxină trebuie monitorizați corespunzător.

Componentă	Interacțiuni cunoscute cu următoarele medicamente	Interacțiuni cu alte medicamente
	Ezetimib	Utilizarea ezetimib în monoterapie este asociată cu evenimente musculare incluzând rabdomioliză. Ca urmare, riscul apariției acestor evenimente poate fi crescut în cazul utilizării concomitente de ezetimib cu atorvastatină. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți.
	Acid fusidic	Riscul de miopatie, inclusiv rabdomioliză, poate fi crescut prin administrarea concomitentă sistemică a acidului fusidic cu statine. Mecanismul acestei interacțiuni (fie farmacodinamic, fie farmacocinetic, sau ambele) este încă necunoscut. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele cazuri letale) la pacienții la care s-a administrat această asocieră. Dacă tratamentul sistemic cu acid fusidic este necesar, tratamentul cu LIPERTANCE trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic (vezi pct 4.4).
	Gemfibrozil/derivați ai acidului fibric	Utilizarea fibraților în monoterapie este asociată ocazional cu evenimente musculare, incluzând rabdomioliză. Riscul apariției acestor evenimente poate fi crescut în cazul utilizării concomitente de derivați ai acidului fibric cu atorvastatină. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, trebuie utilizată cea mai mică doză de atorvastatină necesară pentru atingerea obiectivului terapeutic și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți (vezi pct. 4.4).
	Inhibitori de transport	Inhibitorii proteinelor de transport (de exemplu ciclosporină, letermovir) pot determina creșterea expunerii sistemice la atorvastatină (vezi Tabelul 1). Efectul inhibării transportorilor hepatocitari de captare asupra concentrației de atorvastatină în hepatocite este necunoscut. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă reducerea dozei și monitorizarea clinică cu privire la eficacitate. Nu se recomandă utilizarea LIPERTANCE la pacienții care iau letermovir administrat concomitent cu ciclosporină (vezi pct. 4.4).

Componentă	Interacțiuni cunoscute cu următoarele medicamente	Interacțiuni cu alte medicamente
	Warfarină	Într-un studiu clinic efectuat la pacienți care urmează un tratament cronic cu warfarină, administrarea concomitentă de atorvastatină, în doză de 80 mg pe zi, cu warfarină, a determinat o scădere ușoară, de aproximativ 1,7 secunde, a timpului de protrombină pe parcursul primelor 4 zile de tratament, cu revenire la valorile normale în decurs de 15 zile de tratament cu atorvastatină. Cu toate că au fost raportate doar cazuri foarte rare de interacțiuni semnificative clinic cu anticoagulante, la pacienții care urmează tratament cu anticoagulante cumarinice, timpul de protrombină trebuie determinat înainte de începerea administrării de LIPERTANCE și apoi în mod frecvent în perioada de început a tratamentului, pentru a asigura faptul că nu apar modificări semnificative ale timpului de protrombină. După atingerea unui timp de protrombină stabil, monitorizarea timpului de protrombină poate fi realizată la intervalele de timp recomandate în mod obișnuit la pacienții tratați cu anticoagulante cumarinice. Dacă se modifică doza de LIPERTANCE sau se întrerupe tratamentul, trebuie repetată aceeași procedură. La pacienții care nu utilizează anticoagulante, tratamentul cu atorvastatină nu a fost asociat cu sângerări sau modificări ale timpului cu protrombină.
Perindopril	Medicamente antidiabetice (insuline, antidiabetice orale)	Studiile epidemiologice au sugerat că administrarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a medicamentelor antidiabetice (insulină, antidiabetice orale) poate să determine un efect mai puternic de scădere a glicemiei, cu risc de hipoglicemie. Acest fenomen este mai probabil să apară în primele săptămâni de tratament asociat și în special la pacienți cu insuficiență renală. Controlul glicemic trebuie monitorizat cu atenție în timpul primei luni de tratament.
	Baclofen	Efect antihipertensiv crescut. Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale și ajustarea dozei de antihipertensiv, dacă este necesar.

Componentă	Interacțiuni cunoscute cu următoarele medicamente	Interacțiuni cu alte medicamente
	Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (A.I.N.S.), inclusiv acid acetilsalicilic ≥ 3 g/zi	Atunci când IECA se administrează concomitent cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (de exemplu acid acetilsalicilic în doze antiinflamatoare, inhibitori de COX-2 și AINS neselective), poate să apară o scădere a efectului antihipertensiv. Utilizarea simultană a IECA și A.I.N.S. poate duce la creșterea riscului de agravare a funcției renale, inclusiv de insuficiență renală acută și creștere a potasemiei, mai ales la pacienții cu afectare renală pre-existentă. Asocierea dintre LIPERTANCE și A.I.N.S. trebuie administrată cu prudență, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați corespunzător și trebuie avută în vedere monitorizarea funcției renale după inițierea terapiei asociate și periodic după aceea.
Amlodipină	Inhibitori ai CYP3A4	Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice de tip azolic, antibiotice macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina o creștere semnificativă a expunerii la amlodipină. Expresia clinică a acestor variații farmacocinetice poate fi mai accentuată la vârstnici. Prin urmare, este necesară monitorizarea clinică și ajustarea dozelor. Există un risc crescut de hipotensiune arterială la pacienții care sunt tratați cu claritromicină în asociere cu amlodipină. Se recomandă atenta monitorizare a pacienților atunci când amlodipina este asociată cu claritromicină.
	Inductori ai CYP3A4	Administrarea concomitentă de inductori cunoscuți ai CYP3A4 poate determina variații ale concentrației plasmatică a amlodipinei. Prin urmare, tensiunea arterială trebuie monitorizată și trebuie luată în considerare ajustarea dozelor atât în timpul, cât și după administrarea concomitentă, în special cu inductori puternici CYP3A4 (de exemplu, rifampicină, hypericum perforatum).

Administrări concomitente care trebuie luate în considerare:

Componentă	Interacțiuni cunoscute cu următoarele medicamente	Interacțiuni cu alte medicamente
Atorvastatină	Colchicină	Cu toate că nu au fost realizate studii referitoare la interacțiunea dintre atorvastatină și colchicină, după administrarea concomitentă de atorvastatină și colchicină au fost raportate cazuri de miopatie; astfel prescrierea atorvastatinei împreună cu colchicina trebuie făcută cu precauție.
	Colestipol	Concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi au fost mai mici (cu aproximativ 25%) în cazul utilizării concomitente de colestipol cu atorvastatină. Cu toate acestea, efectele hipolipemiente au fost mai mari la administrarea concomitentă de colestipol și atorvastatină, comparativ cu administrarea în monoterapie a fiecărui medicament.
	Contraceptive orale	Administrarea concomitentă de atorvastatină și contraceptive orale a determinat creșterea concentrației plasmatice de noretindronă și etinilestradiol (vezi Tabelul 2).
Perindopril	Simpatomimetice	Simpatomimeticele pot să scadă efectul antihipertensiv al IECA.
	Antidepresive tricilice/Antipsihotice/Anestezice	Utilizarea concomitentă a unor anumite anestezice, antidepresive tricilice și antipsihotice cu IECA poate determina o scădere mai accentuată a valorilor tensionale (vezi pct. 4.4).
	Aur	Reacțiile de tip nitric (cu simptome incluzând înroșirea feței, greață, vărsături și hipotensiune arterială) au fost raportate rar la pacienții tratați simultan cu aur injectabil (aurotiomalat de sodiu) și IECA, inclusiv perindopril.
Amlodipină	Digoxină, atorvastatină sau warfarină	În studiile clinice de interacțiuni, amlodipina nu afectează farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei sau warfarinei.
	Tacrolimus	Există un risc de creștere a concentrației plasmatice a tacrolimus atunci când este administrat în asociere cu amlodipină. Pentru a evita toxicitatea tacrolimus, administrarea amlodipinei la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrației plasmatice a tacrolimus și ajustarea dozei de tacrolimus, atunci când este necesar.

Componentă	Interacțiuni cunoscute cu următoarele medicamente	Interacțiuni cu alte medicamente
	Mecanismul de acțiune al inhibitorilor rapamicinei (mTOR)	Inhibitorii mTOR, cum sunt sirolimus, temsirolimus și everolimus, sunt substraturi ale CYP3A. Amlodipina este un inhibitor slab al CYP3A. Utilizarea concomitentă a inhibitorilor mTOR și a amlodipinei poate crește expunerea la inhibitorii mTOR.
	Ciclosporină	Nu s-au efectuat studii privind interacțiunea ciclosporinei cu amlodipina la voluntari sănătoși sau la alte categorii de pacienți, cu excepția pacienților cu transplant renal, la care au fost observate creșteri variabile ale concentrației minime a ciclosporinei (în medie 0%-40%). Trebuie avută în vedere monitorizarea concentrației ciclosporinei la pacienții cu transplant renal tratați cu amlodipină, iar scăderea dozei de ciclosporină trebuie realizată la nevoie.
Perindopril / Amlodipină	Agenți antihipertensivi și vasodilatatoare	Utilizarea concomitentă a acestor medicamente poate crește efectele hipotensive ale LIPERTANCE. Utilizarea concomitentă cu nitroglicerina și alți nitrați sau alte vasodilatatoare poate reduce și mai mult valorile tensionale.

Tabelul 1. Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra farmacocineticii atorvastatinei

Medicamentul administrat concomitent și doza	Atorvastatină		
	Doză (mg)	Raportul ASC^{&}	Recomandări clinice[#]
Tipranavir 500 mg de două ori pe zi / Ritonavir 200 mg de două ori pe zi, 8 zile (zilele -4 - 21)	40 mg în ziua 1, 10 mg în ziua 20	9,4	În cazurile în care administrarea concomitentă cu atorvastatină este necesară, a nu se depăși doza de 10 mg atorvastatină pe zi. Se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Telaprevir 750 mg la 8 ore, 10 zile	20 mg, doză unică	7,9	
Ciclosporină 5,2 mg/kg/zi, doză stabilă	10 mg o dată pe zi, timp de 28 de zile	8,7	
Lopinavir 400 mg de două ori pe zi / Ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 14 zile	20 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	5,9	În cazurile în care administrarea concomitentă cu atorvastatină este necesară, se recomandă utilizarea unor doze de atorvastatină de întreținere mai mici. La doze care depășesc 20 mg atorvastatină, se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți .
Claritromicină 500 mg de două ori pe zi, 9 zile	80 mg o dată pe zi, timp de 8 zile	4,5	
Saquinavir 400 mg de două ori pe zi / Ritonavir	40 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	3,9	În cazurile în care administrarea concomitentă cu

Medicamentul administrat concomitent și doza	Atorvastatină		
	Doză (mg)	Raportul ASC^{&}	Recomandări clinice[#]
(300 mg de două ori pe zi de la zilele 5-7, doză crescută până la 400 mg de două ori pe zi în ziua 8), zilele 4-18, 30 minute după administrarea de atorvastatină			atorvastatină este necesară, se recomandă utilizarea unor doze de atorvastatină de întreținere mai mici. La doze care depășesc 40 mg atorvastatină, se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Darunavir 300 mg de două ori pe zi/ Ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 9 zile	10 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	3,4	
Itraconazol 200 mg o dată pe zi , 4 zile	40 mg, doză unică	3,3	
Fosamprenavir 700 mg de două ori pe zi/Ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 14 zile	10 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg de două ori pe zi, 14 zile	10 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	2,3	
Letermovir 480 mg o dată pe zi, 10 zile	20 mg doză unică	3,29	Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească o doză zilnică de 20 mg în timpul administrării concomitente cu medicamente care conțin letermovir.
Nelfinavir 1250 mg de două ori pe zi, 14 zile	10 mg o dată pe zi, timp de 28 zile	1,74	Fără recomandări specifice.
Suc de grepfrut, 240 ml o dată pe zi *	40 mg, doză unică	1,37	Nu este recomandată administrarea concomitentă de cantități mari de suc de grepfrut și atorvastatină..
Diltiazem 240 mg o dată pe zi, 28 de zile	40 mg, doză unică	1,51	După inițierea tratamentului sau după modificarea dozelor de diltiazem, se recomandă monitorizarea clinică adecvată.
Eritromicină 500 mg de patru ori pe zi, 7 zile	10 mg, doză unică	1,33	Se recomandă doze maxime mai mici și monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Amlodipină 10 mg, doză unică	80 mg, doză unică	1,18	Fără recomandări specifice.
Cimetidină 300 mg de patru ori pe zi, 2 săptămâni	10 mg o dată pe zi, timp de 2 săptămâni	1,00	Fără recomandări specifice.
Colestipol 10 g de două ori pe zi, 24 săptămâni	40 mg o dată pe zi, timp de 8 săptămâni	0,74**	Fără recomandări specifice

Medicamentul administrat concomitent și doza	Atorvastatină		
	Doză (mg)	Raportul ASC^{&}	Recomandări clinice[#]
Suspensie antiacidă de hidroxid de magneziu și aluminiu, 30 ml de patru ori pe zi, 17 zile	10 mg o dată pe zi, timp de 15 zile	0,66	Fără recomandări specifice.
Efavirenz 600 mg o dată pe zi, 14 zile	10 mg, timp de 3 zile	0,59	Fără recomandări specifice
Rifampicină 600 mg o dată pe zi, 7 zile (administrare în același timp)	40 mg, doză unică	1,12	Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă administrarea simultană de rifampicină și atorvastatină sub monitorizare clinică.
Rifampicină 600 mg o dată pe zi, 5 zile (doze separate)	40 mg, doză unică	0,20	
Gemfibrozil 600 mg de două ori pe zi, 7 zile	40 mg doză unică	1,35	Se recomandă o doză inițială mai mică și monitorizarea clinică a acestor pacienți
Fenofibrat 160 mg o dată pe zi, 7 zile	40 mg doză unică	1,03	Se recomandă o doză inițială mai mică și monitorizarea clinică a acestor pacienți
Boceprevir 800 mg de două ori pe zi, 7 zile	40 mg doză unică	2,3	Se recomandă o doză inițială mai mică și monitorizarea clinică a acestor pacienți. Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească doza zilnică de 20 mg în timpul administrării concomitente cu boceprevir.
Glecaprevir 400 mg o dată pe zi/ Pibrentasvir 120 mg o dată pe zi, 7 zile	10 mg o dată pe zi timp de 7 zile	8,3	Este contraindicată administrarea concomitentă cu medicamente care conțin glecaprevir sau pibrentasvir (vezi pct. 4.3)
Elbasvir 50 mg o dată pe zi/ Grazoprevir 200 mg o dată pe zi, 13 zile	10 mg doză unică	1,95	Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească doza zilnică de 20 mg pe parcursul administrării concomitente cu medicamente care conțin elbasvir sau grazoprevir.

Creșterea este indicată prin “↑” iar descreșterea prin “↓”

[&] Datele exprimate ca modificare de x-ori reprezintă raportul simplu între valorile obținute în cazul administrării concomitente și valorile obținute în cazul administrării atorvastatinei în monoterapie (de exemplu 1-ori = nicio modificare). Datele exprimate ca modificări procentuale (%) reprezintă diferența procentuală (%) relativă comparativ cu administrarea de atorvastatină în monoterapie (de exemplu 0% = nicio modificare).

[#] Vezi pct. 4.4 și 4.5 pentru relevanța clinică.

* Conține una sau mai multe componente care inhibă CYP3A4 și determină creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor metabolizate prin intermediul CYP3A4. De asemenea, consumul unui pahar cu 240 ml de suc de grepfrut a determinat o descreștere a ASC a metabolitului orto-hidroxic activ

Medicamentul administrat concomitent și doza	Atorvastatină		
	Doză (mg)	Raportul ASC ^{&}	Recomandări clinice [#]

cu 20,4%. Cantități crescute de suc de grepfrut (peste 1,2 l zilnic, timp de 5 zile) au determinat creșterea de 2,5 ori a ASC a atorvastatinei și de 1,3 ori a ASC a inhibitorilor activi ai HMG-CoA reductazei (atorvastatină și metaboliți).

**Raportul se bazează pe o singură probă prelevată la 8-16 ore de la administrarea dozei.

^ Activitatea echivalentă a atorvastatinei totale

Tabelul 2. Efectul atorvastatinei asupra farmacocineticii medicamentelor administrate concomitent

Doza de atorvastatină și schema de administrare	Medicament administrat concomitent		
	Medicament/Doză (mg)	Raportul ASC ^{&}	Recomandări clinice
80 mg o dată pe zi, timp de 10 zile	Digoxină 0,25 mg o dată pe zi, 20 de zile	1,15	Pacienții care utilizează digoxină trebuie monitorizați adecvat.
40 mg o dată pe zi, timp de 22 de zile	Contraceptiv oral o dată pe zi, 2 luni - noretindronă 1 mg - etinilestradiol 35 μg	1,28 1,19	Fără recomandări specifice.
80 mg o dată pe zi, timp de 15 zile	* Fenazonă, 600 mg doză unică	1,03	Fără recomandări specifice.
10 mg, doză unică	Tipranavir 500 mg de două ori pe zi/ritonavir 200 mg de două ori pe zi, 7 zile	1,08	Fără recomandări specifice.
10 mg, o dată pe zi, timp de 4 zile	Fosamprenavir 1400 mg de două ori pe zi, 14 zile	0,73	Fără recomandări specifice.
10 mg o dată pe zi, timp de 4 zile	Fosamprenavir 700 mg de două ori pe zi/ritonavir 100 mg de două ori pe zi, 14 zile	0,99	Fără recomandări specifice.

Creșterea este indicată prin “↑”, descreșterea prin “↓”

[&]Datele exprimate ca modificări procentuale (%) reprezintă diferența procentuală (%) comparativ cu administrarea atorvastatinei în monoterapie (de exemplu 0% = nicio modificare)

* Administrarea concomitentă de doze repetate de atorvastatină și fenazonă nu a determinat efecte detectabile sau a determinat puține efecte detectabile asupra clearance-ului fenazonei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

LIPERTANCE este contraindicat în timpul sarcinii și alăptării (vezi pct. 4.3).

Femei aflate la vârsta fertilă

Pe parcursul tratamentului cu LIPERTANCE, femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție adecvate (vezi pct. 4.3).

Sarcină:

Atorvastatină

Siguranța administrării la gravide nu a fost determinată. Nu au fost efectuate studii clinice controlate cu atorvastatină la gravide. Au fost înregistrate raportări rare de anomalii congenitale după expunerea intrauterină la inhibitori de HMG-CoA reductază. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Tratamentul cu atorvastatină în timpul sarcinii poate reduce valorile fetale ale mevalonatului, care este un precursor al biosintezei colesterolului. Ateroscleroza este un proces cronic și astfel întreruperea de rutină a medicamentelor hipolipemiante pe parcursul sarcinii ar trebui să aibă un impact scăzut asupra riscurilor pe termen lung asociate hipercolesterolemiei primare.

Ca urmare a acestor considerente, atorvastatina nu trebuie utilizată la gravide, femeii care încearcă să rămână gravide sau care cred că sunt gravide. Tratamentul cu atorvastatină trebuie întrerupt în timpul sarcinii sau până la confirmarea faptului că femeia nu este gravidă (vezi pct. 4.3).

Perindopril

Utilizarea inhibitorilor ECA nu este recomandată în timpul primului trimestru de sarcină. Utilizarea inhibitorilor ECA este contraindicată în timpul trimestrului al doilea și al treilea de sarcină (vezi pct. 4.3).

Dovezile epidemiologice privind riscul de teratogenitate, ca urmare a expunerii la inhibitori ai ECA în timpul primului trimestru de sarcină, nu sunt concludente; cu toate acestea, nu poate fi exclusă o creștere ușoară a acestui risc. Pacientele care planifică o sarcină trebuie trecute la tratamente antihipertensive alternative, cu un profil de siguranță dovedit pentru utilizarea în timpul sarcinii. Când sarcina este confirmată, tratamentul cu inhibitori ai ECA trebuie întrerupt imediat și, dacă este necesar, se inițiază terapia alternativă.

La om, este cunoscut faptul că expunerea la terapia cu inhibitori ai ECA în timpul trimestrului al doilea și al treilea de sarcină induce fetotoxicitate (reducerea funcției renale, oligohidramnios, întârzierea osificării craniului) și toxicitate neonatală (insuficiență renală, hipotensiune arterială, hiperkaliemie) (vezi pct. 5.3).

Dacă expunerea la inhibitori ai ECA s-a produs începând cu trimestrul al doilea de sarcină, se recomandă verificarea ecografică a funcției renale și a craniului.

Sugarii ai căror mame au utilizat inhibitori ai ECA trebuie monitorizați strict pentru hipotensiune arterială (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Amlodipină

Siguranța amlodipinei asupra sarcinii la om nu a fost stabilită. În studiile la animale, toxicitatea asupra funcției de reproducere a fost observată la doze mari (vezi pct. 5.3).

Alăptare:

Atorvastatină

Nu este cunoscut dacă atorvastatina sau metaboliții săi se excretă în laptele uman. La șobolani, concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi sunt similare concentrațiilor din lapte (vezi pct. 5.3). Din cauza potențialului de apariție a reacțiilor adverse grave, femeile care utilizează atorvastatină nu trebuie să își alăpteze sugarii. Atorvastatina este contraindicată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Perindopril

Deoarece nu sunt disponibile date privind utilizarea perindoprilului în timpul alăptării, nu este recomandată administrarea de perindopril și sunt de preferat tratamente alternative, cu profile de siguranță mai bine stabilite pentru utilizare în timpul alăptării, în special în cazul alăptării unui nou-născut sau a unui sugar născut prematur.

Amlodipină

Amlodipina se excretă în laptele uman. Procentul transferat sugarului din doza utilizată de mamă a fost estimat la un interval intercuartilă de 3 - 7%, cu un maximum de 15%. Efectul amlodipinei asupra sugarilor nu este cunoscut.

Fertilitate:

Atorvastatină

În studii efectuate la animale, atorvastatina nu a avut niciun efect asupra fertilității masculilor sau femelelor (vezi pct. 5.3).

Perindopril

Nu au existat efecte asupra performanței de reproducere sau a fertilității.

Amlodipină

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice cu privire la efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu efectuat la șobolani s-au observat reacții adverse asupra fertilității la masculi (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele LIPERTANCE asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

- Atorvastatina are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Perindopril nu influențează direct capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje, dar la unii pacienți pot să apară reacții individuale din cauza scăderii tensiunii arteriale, în special la începutul tratamentului sau în asociere cu alte tratamente antihipertensive.
- Amlodipina poate avea influență minoră sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă pacienții manifestă amețeli, cefalee, fatigabilitate sau greață, capacitatea lor de reacție poate fi afectată.

În acest caz, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje poate fi afectată la pacienții care iau LIPERTANCE. Se recomandă precauție, în special la începutul tratamentului.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță:

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent după administrarea separată a atorvastatinei, perindoprilului și amlodipinei sunt: nazofaringită, hipersensibilitate, hiperglicemie, cefalee, durere faringolaringeală, epistaxis, constipație, flatulență, dispepsie, amețeli, diaree, modificări ale tranzitului intestinal, mialgie, artralgie, dureri ale extremităților, spasme musculare, tumefieri articulare, umflare a gleznelor, durere lombară, valori anormale ale testelor funcției hepatice, concentrații plasmatice crescute ale creatin kinazei, somnolență, amțeală, palpitații, eritem facial tranzitoriu, dispnee, dureri abdominale, edem, fatigabilitate, parestezie, tulburări de vedere, diplopie, tinitus, vertij, hipotensiune arterială, tuse, dispnee, vărsături, disgeuzie, erupție cutanată tranzitorie, prurit, astenie.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel:

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul tratamentului cu atorvastatină, perindoprilul și amlodipină, și clasificate după clasificarea MedDRA și după frecvență, astfel:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$); Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$); Rare ($\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$); Foarte rare ($\leq 1/10000$); Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență		
		Atorvastatină	Perindopril	Amlodipină
Infecții și infestări	Nasofaringită	Frecvente	-	-
	Rinită	-	Foarte rare	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatic	Trombocitopenie	Rare	Foarte rare	Foarte rare
	Leucopenie / Neutropenie	-	Foarte rare	Foarte rare
	Eozinofilie	-	Mai puțin frecvente *	-
	Agranulocitoză sau pancitopenie	-	Foarte rare	-
	Anemie hemolitică la pacienți cu deficit congenital de G-6PDH	-	Foarte rare	-
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Frecvente	-	Foarte rare
	Anafilaxie	Foarte rare	-	-
Tulburări endocrine	Sindromul secreției inadecvate a hormonului antidiuretic (SIADH)	-	Rare	-
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperglicemie	Frecvente	-	Foarte rare
	Hipoglicemie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente *	-
	Hiponatriemie	-	Mai puțin frecvente *	-
	Hiperkaliemie, reversibilă la întreruperea tratamentului	-	Mai puțin frecvente *	-
	Anorexie	Mai puțin frecvente	-	-
Tulburări psihice	Insomnie	Mai puțin frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Tulburări ale dispoziției (inclusiv anxietate)	-	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Tulburări ale somnului		Mai puțin frecvente	-
	Depresie	-	Mai puțin frecvente*	Mai puțin frecvente
	Coșmaruri	Mai puțin frecvente	-	-
	Stare confuzională	-	Foarte rare	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Somnolență	-	Mai puțin frecvente *	Frecvente
	Amețeli	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
	Cefalee	Frecvente	Frecvente	Frecvente
	Tremor	-	-	Mai puțin frecvente

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență		
		Atorvastatină	Perindopril	Amlodipină
	Disgeuzie	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Sincope	-	Mai puțin frecvente *	Mai puțin frecvente
	Hipoestezie	Mai puțin frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Parestezii	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Hipertonie	-	-	Foarte rare
	Neuropatie periferică	Rare	-	Foarte rare
	Accident vascular cerebral, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	-	Foarte rare	-
	Amnezie	Mai puțin frecvente	-	-
	Tulburare extrapiramidală (sindrom extrapiramidal)	-	-	Cu frecvență necunoscută
	Miastenia gravis	Cu frecvență necunoscută	-	-
Tulburări oculare	Tulburări de vedere	Rare	Frecvente	Frecvente
	Diplopie	-	-	Frecvente
	Vedere încețoșată	Mai puțin frecvente	-	-
	Miastenie oculară	Cu frecvență necunoscută	-	-
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Vertij	-	Frecvente	-
	Pierderea auzului	Foarte rare	-	-
Tulburări cardiace	Infarct miocardic, posibil secundar hipotensiunii arteriale excesive la pacienții cu risc crescut (vezi pct. 4.4)	-	Foarte rare	Foarte rare
	Angină pectorală (vezi pct. 4.4)	-	Foarte rare	-
	Aritmie (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)	-	Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Tahicardie	-	Mai puțin frecvente *	-
	Palpitații	-	Mai puțin frecvente *	Frecvente
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială (și efecte aflate în raport cu hipotensiunea arterială)	-	Frecvente	Mai puțin frecvente

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență		
		Atorvastatină	Perindopril	Amlodipină
	Vasculită	-	Mai puțin frecvente *	Foarte rare
	Eritem facial tranzitoriu	-	Rare*	Frecvente
	Fenomen Raynaud	-	Cu frecvență necunoscută	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Durere faringo-laringiene	Frecvente	-	-
	Epistaxis	Frecvente	-	-
	Tuse	-	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Dispnee	-	Frecvente	Frecvente
	Bronhospasm	-	Mai puțin frecvente	-
	Pneumonie eozinofilică	-	Foarte rare	-
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Frecvente	Frecvente	Frecvente
	Vărsături	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Dureri la nivelul etajelor abdominale superior și inferior	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
	Dispepsie	Frecvente	Frecvente	Frecvente
	Diaree	Frecvente	Frecvente	Frecvente
	Constipație	Frecvente	Frecvente	Frecvente
	Xerostomie	-	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Pancreatită	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Foarte rare
	Gastrită	-	-	Foarte rare
	Hiperplazie gingivală	-	-	Foarte rare
	Modificări ale tranzitului intestinal	-	-	Frecvente
	Eructații	Mai puțin frecvente	-	-
	Flatulență	Frecvente	-	-
Tulburări hepatobiliare	Hepatită citolitică sau colestatică (vezi pct. 4.4)	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Foarte rare
	Icter	-	-	Foarte rare
	Colestază	Rare	-	-
	Insuficiență hepatică	Foarte rare	-	-
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
	Prurit	Mai puțin frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență		
		Atorvastatină	Perindopril	Amlodipină
	Urticarie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Purpură	-	-	Mai puțin frecvente
	Decolorare cutanată	-	-	Mai puțin frecvente
	Hiperhidroză	-	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Exantemă	-	-	Mai puțin frecvente
	Alopecie	Mai puțin frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Angioedem (vezi pct. 4.4)	Rare	Mai puțin frecvente	Foarte rare
	Dermatită exfoliativă	-	-	Foarte rare
	Pemfigus	-	Mai puțin frecvente *	-
	Agravare a psoriazisului	-	Rare*	-
	Sindrom Stevens-Johnson	Rare	-	Foarte rare
	Reacții de fotosensibilitate	-	Mai puțin frecvente *	Foarte rare
	Necroliză epidermică toxică	Rare	-	Cu frecvență necunoscută
	Eritem polimorf	Rare	Foarte rare	Foarte rare
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Umflare a articulațiilor	Frecvente	-	-
	Umflare a gleznelor	-	-	Frecvente
	Dureri la nivelul extremităților	Frecvente	-	-
	Artralgie	Frecvente	Mai puțin frecvente *	Mai puțin frecvente
	Spasme musculare	Frecvente	Frecvente	Frecvente
	Mialgie	Frecvente	Mai puțin frecvente *	Mai puțin frecvente
	Durere lombară	Frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Dureri cervicale	Mai puțin frecvente	-	-
	Oboseală musculară	Mai puțin frecvente	-	-
	Miopatie	Rare	-	-
	Miozită	Rare	-	-
	Rabdomioliză	Rare	-	-
	Ruptură musculară	Rare	-	-

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență		
		Atorvastatină	Perindopril	Amlodipină
	Tendinopatie, agravată uneori prin ruptură de tendon	Rare	-	-
	Sindrom asemănător lupusului	Foarte rare	-	-
	Miopatie necrozantă mediată imun (vezi pct. 4.4)	Cu frecvență necunoscută	-	-
Tulburări renale și ale căilor urinare	Tulburări de micțiune	-	-	Mai puțin frecvente
	Nicturie	-	-	Mai puțin frecvente
	Polakiurie	-	-	Mai puțin frecvente
	Insuficiență renală	-	Mai puțin frecvente	-
	Insuficiență renală acută	-	Rare	-
	Anurie/Oligurie	-	Rare*	-
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Disfuncție erectilă	-	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Ginecomastie	Foarte rare	-	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Mai puțin frecvente	Frecvente	Frecvente
	Fatigabilitate	Mai puțin frecvente	-	Frecvente
	Edem	-	-	Foarte frecvente
	Dureri toracice	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente *	Mai puțin frecvente
	Durere	-	-	Mai puțin frecvente
	Stare generală de rău	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente *	Mai puțin frecvente
	Edem periferic	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente *	-
	Pirexie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente *	-
Investigații diagnostice	Creștere a uremiei	-	Mai puțin frecvente *	-
	Creștere a creatininemiei	-	Mai puțin frecvente *	-
	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice	-	Rare	Foarte rare **
	Creștere a valorilor serice ale bilirubinei	-	Rare	-
	Creștere a greutateii corporale	Mai puțin frecvente	-	Mai puțin frecvente
	Test pozitiv pentru prezența leucocitelor în urină	Mai puțin frecvente	-	-

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență		
		Atorvastatină	Perindopril	Amlodipină
	Scădere a greutății corporale	-	-	Mai puțin frecvente
	Valori anormale ale testelor funcției hepatice	Frecvente	-	-
	Concentrații plasmatice crescute ale creatin kinazei	Frecvente	-	-
	Scăderi ale valorii hemoglobinei și scăderi ale valorii hematocritului	-	Foarte rare	-
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Căderi	-	Mai puțin frecvente *	-

* Frecvența calculată din studiile clinice pentru evenimentele adverse detectate în urma raportărilor spontane

**În majoritatea cazurilor, împreună cu colestază

Similar altor inhibitori ai HMG-CoA-reductazei, la pacienții cărora li s-a administrat atorvastatină au fost raportate creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor. De obicei, acestea au fost ușoare, tranzitorii și nu au necesitat întreruperea tratamentului. Creșteri semnificative clinic (>3 ori limita superioară a valorilor normale) ale valorilor serice ale transaminazelor au apărut la 0,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat atorvastatină. Aceste creșteri au fost dependente de doză și au fost reversibile la toți pacienții.

În cadrul studiilor clinice, similar altor inhibitori de HMG-CoA-reductază, la 2,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat atorvastatină a apărut creșterea de 3 ori mai mare față de limita superioară a valorilor normale a concentrațiilor plasmatice ale creatin kinazei (CK). La 0,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat atorvastatină, creșterea a fost de peste 10 ori față de limita superioară a valorilor normale (vezi pct. 4.4).

La unele statine s-au raportat următoarele evenimente adverse:

- Disfuncții sexuale.
- Depresie.
- Cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, în special în tratamentul de lungă durată (vezi pct. 4.4).
- Diabet zaharat: Frecvența va depinde de prezența sau absența factorilor de risc (glicemie bazală $\geq 5,6$ mmol/l, IMC > 30 kg/m², trigliceride crescute, antecedente de hipertensiune arterială).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiuniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există informații în ceea ce privește supradozajul cu LIPERTANCE la om.

Atorvastatină:

Simptome și abordare terapeutică

Nu există tratament specific în cazul supradozajului cu atorvastatină. În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat simptomatic și, dacă este necesar, se recurge la tratament de susținere a funcțiilor vitale. Trebuie monitorizate testele hepatice și valorile concentrațiilor plasmatiche ale CK. Din cauza legării în proporție mare a atorvastatinei de proteinele plasmatiche, nu este de așteptat ca hemodializa să determine o creștere semnificativă a clearance-ului atorvastatinei.

Perindopril:

Simptome:

Simptomele asociate cu supradozajul inhibitorilor ECA pot fi hipotensiune arterială, șoc circulator, tulburări electrolitice, insuficiență renală, hiperventilație, tahicardie, palpitații, bradicardie, amețeală, anxietate și tuse.

Abordare terapeutică:

Tratamentul recomandat în caz de supradozaj constă în administrarea perfuzabilă intravenoasă de ser fiziologic 9 mg/ml (0,9%). Dacă apare hipotensiune arterială, pacientul trebuie așezat în poziție de șoc. Dacă este disponibil, poate fi luat în considerare tratamentul cu angiotensină II în perfuzie și/sau administrare intravenoasă de catecolamine. Perindoprilul poate fi îndepărtat din circulația sistemică prin hemodializă (vezi pct. 4.4). Utilizarea unui stimulator cardiac extern este indicată pentru bradicardia rezistentă la tratament. Semnele vitale, nivelul electroliților plasmatici și concentrația de creatinină trebuie monitorizate continuu.

Amlodipină:

Experiența privind supradozajul intenționat la om este limitată.

Simptome:

Datele disponibile sugerează că supradozajul sever poate determina vasodilatație periferică excesivă și, posibil, tahicardie reflexă. A fost raportată hipotensiune arterială sistemică marcată și probabil prelungită, inclusiv șoc cu final letal.

Edemul pulmonar non-cardiogen a fost raportat rar ca o consecință a supradozajului cu amlodipină, care se poate manifesta cu un debut întârziat (24-48 ore după ingestie) și necesită suport ventilator. Măsurile de resuscitare precoce (inclusiv supraîncărcarea cu lichide) pentru a menține perfuzia și debitul cardiac pot fi factori precipitanți.

Abordare terapeutică:

Hipotensiunea arterială semnificativă clinic din cauza supradozajului cu amlodipină necesită monitorizare cardiovasculară, inclusiv monitorizarea frecventă a funcției respiratorii și cardiace, ridicarea membrelor inferioare ale pacientului și supravegherea volumului circulant și a excreției urinare.

Dacă nu există contraindicații, un vasoconstrictor poate fi util pentru refacerea tonusului vascular și a tensiunii arteriale. Perfuzia cu gluconat de calciu poate fi benefică pentru înlăturarea efectelor blocării canalelor de calciu. În unele cazuri, lavajul gastric poate fi util. La voluntarii sănătoși s-a demonstrat că utilizarea cărbunelui la cel mult 2 ore după administrarea a 10 mg amlodipină reduce rata de absorbție a

amlodipinei. Deoarece amlodipina se leagă puternic de proteinele plasmatiche, este puțin probabil ca dializa să fie utilă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente modificatoare ale profilului lipidic în combinație cu alte medicamente.

Codul ATC: C10BX11

Mecanism de acțiune:

Atorvastatină

Atorvastatina este un inhibitor selectiv, competitiv, al HMG-CoA-reductazei, enzimă care controlează viteza de transformare a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzimei A în mevalonat, precursor al sterolilor, inclusiv al colesterolului. În ficat, trigliceridele și colesterolul sunt încorporate în lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL) și eliberate în plasmă, pentru a fi distribuite în țesuturile periferice. Lipoproteinele cu densitate mică (LDL) rezultă din VLDL și sunt apoi catabolizate, în principal, prin intermediul receptorilor cu înaltă afinitate pentru LDL (receptor LDL).

Perindopril

Perindoprilul este un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) care transformă angiotensina I în angiotensină II. Enzima de conversie sau kinaza este o exopeptidază care permite conversia angiotensinei I în angiotensină vasoconstrictoare II dar produce și degradarea bradikininei, o substanță vasodilatatoare, în heptapeptidă inactivă. Inhibarea ECA determină o reducere a angiotensinei II din plasmă, care conduce la creșterea activității reninei plasmatiche (prin inhibarea feedback-ului negativ al eliberării de renină) și scade secreția de aldosteron. Deoarece ECA inactivează bradikinina, inhibarea ECA determină, de asemenea, creșterea activității sistemului kinină-kalikreină circulant și local (și astfel activarea sistemului prostaglandinelor). Este posibil ca acest mecanism să contribuie la acțiunea inhibitorilor ECA de scădere a tensiunii arteriale și este responsabil parțial pentru anumite reacții adverse (de exemplu, tuse).

Perindoprilul acționează prin metabolitul său activ, perindoprilat. *In vitro*, ceilalți metaboliți nu prezintă inhibarea activității ECA.

Amlodipină

Amlodipina este un inhibitor al influxului ionilor de calciu din grupa dihidropiridinelor (blocant lent al canalelor sau antagonist al ionilor de calciu) și inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu la nivelul musculaturii netede cardiace și vasculare.

Efecte farmacodinamice:

Atorvastatină

Atorvastatina scade concentrația de colesterol și lipoproteine din plasmă prin inhibarea HMG-CoA-reductazei și, consecutiv, a sintezei colesterolului în ficat și mărește numărul receptorilor LDL din membrana celulară hepatică, astfel încât se accelerează captarea și catabolizarea LDL.

Atorvastatina scade sinteza de LDL și numărul particulelor de LDL. Atorvastatina produce o creștere marcată și continuă a activității receptorilor LDL, cuplată cu o modificare favorabilă a calității particulelor LDL circulante. Atorvastatina este eficace în scăderea LDL-colesterolului la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă, pacienți care, în mod normal, nu răspund la medicamente hipolipemiante.

Perindopril

Hipertensiune arterială:

Perindoprilul este activ în toate stadiile hipertensiunii arteriale: ușoară, moderată sau severă; se observă o scădere a tensiunii arteriale sistolice și diastolice atât în clinostatism, cât și în ortostatism.

Perindoprilul scade rezistența vasculară periferică, determinând scăderea tensiunii arteriale. În consecință, crește fluxul sanguin periferic dar nu are efect asupra frecvenței cardiace.

De regulă, fluxul sanguin renal crește, în timp ce rata de filtrare glomerulară (RFG) este de obicei neschimbată.

Insuficiență cardiacă:

Perindoprilul reduce travaliul cardiac prin reducerea presarcinii și postsarcinii.

Amlodipină

Mecanismul acțiunii antihipertensive a amlodipinei se datorează unui efect de relaxare directă asupra mușchiului neted vascular. Mecanismul precis prin care amlodipina ameliorează angina nu a fost complet determinat, dar amlodipina reduce sarcina ischemică totală prin următoarele două acțiuni:

1) Amlodipina dilată arteriolele periferice și, astfel, reduce rezistența periferică totală (postsarcină) a activității cardiace. Deoarece frecvența cardiacă rămâne stabilă, această reducere a postsarcinii scade consumul energetic al miocardului și necesitățile de oxigen.

2) Mecanismul de acțiune a amlodipinei implică probabil și dilatarea arterelor coronare mari și a arteriolelor coronare, atât în zonele normale, cât și în cele ischemice. Această dilatare crește cantitatea de oxigen eliberat la nivel miocardic la pacienții cu spasm coronarian (angină Prinzmetal sau angină vasospastică).

Eficacitate și siguranță clinică:

LIPERTANCE nu a fost studiat din punct de vedere al morbidității și mortalității.

Atorvastatină

În studiile efectuate cu doze diferite, atorvastatina a redus concentrația plasmatică a colesterolului total (30%-46%), LDL-colesterolului (41%-61%), apolipoproteinei B (34%-50%) și trigliceridelor (14%-33%) și a determinat creșteri variabile ale concentrațiilor plasmaticice ale HDL-colesterolului și apolipoproteinei A1. Aceste rezultate sunt concludente la pacienți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, forme non-ereditare de hipercolesterolemie și hiperlipidemie mixtă, incluzând pacienții cu diabet zaharat non-insulinodependent.

S-a demonstrat că scăderea valorilor C-total, LDL-C și apolipoproteinei B reduce riscul de apariție a evenimentelor cardiovasculare și a mortalității cardiovasculare.

Hipercolesterolemie familială homozigotă

Într-un studiu deschis, multicentric, de tip “compassionate use”, cu o durată de 8 săptămâni și cu o fază de extensie opțională cu o durată variabilă, au fost înrolați 335 de pacienți, dintre care 89 au fost identificați ca fiind pacienți cu hipercolesterolemie familială homozigotă. La acești 89 de pacienți scăderea medie procentuală a LDL-C a fost de 20%. Atorvastatina a fost administrată în doze de până la 80 mg pe zi.

Prevenția bolii cardiovasculare

ASCOT (Studiul AngloScandinav al Obiectivelor Finale Cardiace) este un studiu internațional randomizat cu un design factorial 2x2. ASCOT a urmărit să compare efectele tratamentului cu două antihipertensive la 19257 pacienți (Brațul de Scădere a Hipertensiunii Arteriale – ASCOT-BSHA) și efectele adăugării de atorvastatină 10 mg, controlat cu placebo, la 10.305 pacienți (Brațul de Scădere a Lipidelor – ASCOT-BSL) asupra evenimentelor coronariene letale și non-letale.

Aceste efecte ale atorvastatinei asupra evenimentelor coronariene fatale și non-fatale au fost evaluate la pacienții hipertensivi cu vârsta între 40-79 ani fără infarct miocardic în antecedente sau tratament pentru angină pectorală, cu niveluri ale CT ≤ 6.5 mmol/l (251 mg/dl). Toți pacienții au avut cel puțin 3 factori de risc cardiovascular pre-definiți: sex masculin, vârsta ≥ 55 de ani, fumat, diabet zaharat, antecedente de boală coronariană la o rudă de gradul întâi, valori ale raportului colesterol total CT: HDL-colesterol >6 , boală vasculară periferică, hipertrofie ventriculară stângă, eveniment cerebrovascular în antecedente, anormalități ECG specifice, proteinurie/albuminurie.

Pacienții au fost tratați cu terapie antihipertensivă fie cu amlodipină fie cu atenolol. Pentru a atinge obiectivele controlului tensiunii arteriale ($< 140/90$ mmHg la pacienții non-diabetici, $< 130/80$ mmHg la pacienții cu diabet zaharat), s-a putut adauga perindopril la pacienții din grupul cu amlodipină și bendroflumetiazidă la pacienții din grupul cu atenolol.

Pacienții au fost tratați cu terapie antihipertensivă (schemă de administrare bazată fie pe amlodipină, fie pe atenolol) și li s-a administrat fie atorvastatină 10 mg zilnic (n=5168), fie placebo (n=5137).

Asocierea de atorvastatină și amlodipină a demonstrat o reducere semnificativă al infarctului miocardic, în cadrul obiectivului primar de evenimente coronariene fatale și non-fatale, de 53% (95%CI [0.31; 0.69], $p<0.0001$) comparativ cu brațul placebo + amlodipină și cu 39% (95%CI [0.08; 0.59], $p<0.016$) comparativ cu brațul atorvastatină + atenolol.

În subgrupul pacienților din brațul ASCOT-BSL, definit într-o analiză post-hoc, tratați concomitent cu atorvastatină, perindopril și amlodipină (n=1814), s-a observat o reducere cu 38% a infarctului miocardic în cadrul evenimentelor coronariene letale și non-letale (95%CI [0.36; 1.08]) comparativ cu atorvastatină, atenolol și bendroflumetiazidă (n=1978). S-a observat deasemenea o reducere cu 24% a evenimentelor cardiovasculare totale și a procedurilor (95%CI [0.59;0.97]), reducerea cu 31% a evenimentelor coronariene totale (95%CI [0.48;1.00]) și reducerea semnificativă cu 50% a accidentelor cerebrale letale și non-letale (95%CI [0.29;0.86]), cu 39% a cazurilor de infarct miocardic non-letal, evenimente coronariene letale și procedurilor de revascularizare coronariană (95% ÎI [0.38;0.97]) și cu 42% a cazurilor de mortalitate cardiovasculară, infarct miocardic și accident vascular cerebral (95% ÎI [0.40;0.85]).

Perindopril

Hipertensiune arterială:

Efectul antihipertensiv este maxim între 4 și 6 ore după administrarea unei doze unice și se menține peste 24 ore: efectul antihipertensiv înainte de doza următoare este de 87-100% din efectul maxim.

Scăderea tensiunii arteriale este rapidă. La pacienții care răspund la tratament, normalizarea tensiunii arteriale este atinsă într-o lună și este menținută fără risc de tahifilaxie.

Înteruperea tratamentului nu determină efect de rebound.

Perindopril scade hipertrofia ventriculară stângă.

S-a demonstrat că, la om, perindoprilul are efect vasodilatator. Ameliorează elasticitatea arterelor mari și scade raportul medie:lumen din arterele mici.

Terapia adjuvantă cu un diuretic tiazidic determină un efect sinergic aditiv. Asocierea dintre un inhibitor ECA și o tiazidă scade, de asemenea, riscul de hipokaliemie indus de tratamentul diuretic.

Pacienți cu boală coronariană stabilă:

Studiul EUROPA a fost un studiu clinic multicentric, internațional, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat pe o durată de 4 ani.

În studiu au fost incluși 12218 pacienți cu vârstă peste 18 ani, randomizați, tratați cu perindopril terț-butilamină 8 mg (echivalent cu perindopril arginină 10 mg) (n=6110) sau cu placebo (n=6108).

Studiul populațional a evidențiat boală coronariană fără nici un simptom clinic de insuficiență cardiacă. În general, 90% dintre pacienți au avut în antecedente un infarct miocardic și/sau revascularizare coronariană. Majoritatea pacienților au primit medicația de studiu alături de terapia convențională incluzând antiagregante plachetare, hipolipemiente și beta-blocante.

Principalele criterii de evaluare a eficacității au fost mortalitatea cardiovasculară, infarctul miocardic non-fatal și/sau stop cardiac resuscitat cu succes. Tratamentul cu perindopril terț-butilamină 8 mg (echivalent cu

perindopril arginină 10 mg) o dată pe zi a determinat o reducere absolută semnificativă a evenimentelor cu 1,9% (reducere relativă a riscului cu 20%, (95% ÎI [9,4; 28,6] - p<0,001).

La pacienții cu istoric de infarct miocardic și/sau revascularizare s-a observat o reducere absolută de 2,2% corespunzătoare unei reduceri relative a riscului (RRR) de 22,4% (95%ÎI [12,0; 31,6] – p<0,001) în apariția evenimentelor în comparație cu placebo.

Altele: Blocarea dublă a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA)

Două studii extinse, randomizate, controlate (ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Studiu cu criteriu final global de evaluare, efectuat cu telmisartan administrat în monoterapie sau în asocieră cu ramipril) și VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes/Evaluare a nefropatiei din cadrul diabetului zaharat, efectuată de Departamentul pentru veterani)) au investigat administrarea concomitentă a unui inhibitor al ECA și a unui blocant al receptorilor angiotensinei II.

ONTARGET a fost un studiu efectuat la pacienții cu antecedente de afecțiune cardiovasculară sau cerebrovasculară sau cu diabet zaharat de tip 2, însoțite de dovezi ale afectării de organ. VA NEPHRON-D este un studiu efectuat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie diabetică. Aceste studii nu au evidențiat efecte benefice semnificative asupra rezultatelor renale și/sau cardiovasculare sau asupra mortalității, în timp ce s-a observat un risc crescut de hiperkaliemie, afectare renală acută și/sau hipotensiune arterială, comparativ cu monoterapia. Date fiind proprietățile lor farmacodinamice similare, aceste rezultate sunt relevante, de asemenea, pentru alți inhibitori ai ECA și blocanți ai receptorilor angiotensinei II.

Prin urmare, inhibitorii ECA și blocanții receptorilor angiotensinei II nu trebuie administrați concomitent la pacienții cu nefropatie diabetică.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints/Studiu efectuat cu aliskiren, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care au utilizat criteriile finale de evaluare în boala cardiovasculară sau renală) este un studiu conceput să testeze beneficiul adăugării aliskiren la un tratament standard cu un inhibitor al ECA sau un blocant al receptorilor de angiotensină II la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și afecțiune renală cronică, afecțiune cardiovasculară sau ambele. Studiul a fost încheiat prematur din cauza unui risc crescut de apariție a evenimentelor adverse. Decesul și accidentul vascular cerebral din cauze cardiovasculare au fost mai frecvente numeric în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren, decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo, iar evenimentele adverse și evenimentele adverse grave de interes (hiperkaliemie, hipotensiune arterială și afectarea funcției renale) au fost raportate mai frecvent în cadrul grupului în care s-a administrat aliskiren decât în cadrul grupului în care s-a administrat placebo.

Amlodipină:

La pacienții cu hipertensiune arterială, administrarea amlodipinei în doză unică zilnică determină scăderea semnificativă clinic a tensiunii arteriale în clino- și ortostatism, pe parcursul a 24 de ore. Datorită instalării lente a acțiunii, administrarea amlodipinei nu determină hipotensiune arterială acută.

La pacienții cu angină pectorală, administrarea amlodipinei în doză unică zilnică crește durata totală a efortului fizic, durata de timp până la apariția episodului de durere anginoasă, timpul până la apariția unei subdenivelări de 1 mm a segmentului ST și scade atât frecvența episoadelor de durere anginoasă, cât și necesarul de nitroglicerină.

Administrarea amlodipinei nu a fost asociată cu reacții adverse metabolice sau modificări ale valorilor concentrațiilor plasmatică ale lipidelor; ca urmare, poate fi utilizată la pacienți cu astm bronșic, diabet zaharat și gută.

Utilizare la pacienții cu boală coronariană

Eficacitatea amlodipinei în prevenirea evenimentelor clinice la pacienții cu boală coronariană a fost evaluată într-un studiu independent, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care a înrolat 1997 de pacienți: Compararea amlodipinei cu enalaprilul în limitarea apariției trombozelor – CAMELOT. 663 dintre

acești pacienți au fost tratați cu amlodipină 5-10 mg, 673 au fost tratați cu enalapril 10-20 mg, iar 655 de pacienți au fost incluși în grupul la care s-a administrat placebo, toate acestea adăugate la tratamentul standard cu statine, beta-blocante, diuretice și acid acetilsalicilic, timp de 2 ani. Principalele rezultate privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul de mai jos. Rezultatele indică faptul că tratamentul cu amlodipină a fost asociat cu un număr mai mic de spitalizări pentru angină pectorală și de intervenții pentru revascularizare la pacienții cu boală coronariană.

Incidența rezultatelor clinic semnificative în studiul CAMELOT

Rezultate	<u>Incidența evenimentelor cardiovasculare, număr (%)</u>			<u>Amlodipină comparativ cu placebo</u>	
	Amlodipină	Placebo	Enalapril	Risc relativ (Î 95%)	Valoarea p
<u>Criteriul final principal de evaluare</u>					
Evenimente adverse cardiovasculare	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0.69 (0,54-0,88)	0,003
Componente individualizate					
Revascularizare coronariană	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0.73 (0,54-0,98)	0,03
Spitalizare pentru angina pectorală	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0.58 (0,41-0,82)	0,002
IM non-letal	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0.73 (0,37-1,46)	0,37
Accident vascular cerebral sau AIT	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0.50 (0,19-1,32)	0,15
Deces de cauză cardiovasculară	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2.46 (0,48-12,7)	0,27
Spitalizare pentru ICC	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0.59 (0,14-2,47)	0,46
Stop cardiac resuscitat	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Boală vasculară periferică nou diagnosticată	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2.6 (0,50-13,4)	0,24

Abrevieri: ICC - insuficiență cardiacă congestivă; Î - interval de încredere; IM - infarct miocardic; AIT - atac ischemic tranzitoriu.

Utilizare la pacienții cu insuficiență cardiacă

Studii de hemodinamică și studii clinice controlate, care au inclus probă de efort, efectuate la pacienți cu insuficiență cardiacă clasele NYHA II-IV, au arătat că amlodipina nu a determinat deteriorarea stării clinice, evaluată prin toleranța la proba de efort, fracția de ejeție a ventriculului stâng și simptomatologia clinică. Un studiu clinic, controlat cu placebo (PRAISE), pentru evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă clasele NYHA III-IV și care urmau tratament cu digoxină, diuretice și inhibitori ai ECA, a arătat faptul că amlodipina nu crește riscul de mortalitate sau riscul combinat, mortalitate - morbiditate la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Într-un studiu de urmărire a rezultatelor pe termen lung, controlat cu placebo (PRAISE-2), efectuat cu amlodipină la pacienți cu insuficiență cardiacă clasă NYHA III și IV, fără simptome sau semne obiective sugestive pentru boală ischemică preexistentă, tratați cu doze constante de inhibitori ai ECA, medicamente digitale și diuretice, s-a demonstrat că administrarea amlodipinei nu influențează mortalitatea totală de

cauză cardiovasculară. La acești pacienți, administrarea amlodipinei a fost asociată cu creșterea incidenței edemului pulmonar.

Tratament de prevenție a infarctului miocardic (ALLHAT)

Un studiu dublu-orb, randomizat, pentru investigarea morbidității-mortalității, denumit Studiul privind Prevenirea Infarctului Miocardic Acut prin Tratament Antihipertensiv și Hipolipemiant (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) a fost efectuat pentru a compara tratamentul cu medicamente noi, și anume amlodipina 2,5-10 mg pe zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinoprilul 10-40 mg pe zi (inhibitor al ECA) ca tratamente de primă intenție, cu administrarea unui diuretic tiazidic, clortalidona 12,5-25 mg pe zi, în hipertensiunea arterială ușoară și moderată.

A fost randomizat un număr total de 33357 de pacienți cu hipertensiune arterială, cu vârsta peste 55 de ani, urmăriți pe o perioadă medie de 4,9 ani. Pacienții au prezentat cel puțin un factor de risc adițional pentru boala coronariană: infarct miocardic sau accident vascular cerebral în antecedente (> 6 luni înaintea înrolării în studiu) sau altă boală cardiovasculară aterosclerotică confirmată (un total de 51,5%), diabet zaharat tip 2 (36,1%), valoarea HDL colesterol < 35 mg/dl (11,6%), hipertrofie ventriculară stângă diagnosticată electrocardiografic sau ecocardiografic (20,9%), statut de fumător în momentul includerii în studiu (21,9%). Criteriul final principal de evaluare al studiului a fost unul combinat, incluzând boală coronariană cu evoluție letală sau infarct miocardic non-letal. Între grupul tratat cu amlodipină și cel la care s-a administrat clortalidonă nu au fost diferențe semnificative privind criteriul final principal de evaluare: RR (risc relativ) 0,98 cu ÎI (interval de încredere) 95% [0,90-1,07], p=0,65. Dintre criteriile finale secundare de evaluare, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui criteriu final de evaluare, cardiovascular combinat) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu amlodipină comparativ cu grupul tratat cu clortalidonă (10,2% comparativ cu 7,7%, RR 1,38 cu ÎI 95% [1,25-1,52], p<0,001). Cu toate acestea, nu au fost înregistrate diferențe privind mortalitatea de orice cauză între grupul tratat cu amlodipină și cel la care s-a administrat clortalidonă: RR 0,96 cu ÎI 95% [0,89-1,02], p=0,20.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date privind utilizarea LIPERTANCE la copii și adolescenți.

Agenția Europeană a Medicamentelor a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu LIPERTANCE la toate subgrupele de copii și adolescenți în hipertensiune arterială (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Într-un studiu de interacțiune medicamentoasă la subiecți sănătoși, administrarea concomitentă de atorvastatină 40 mg, perindopril arginină 10 mg și amlodipină 10 mg a determinat o creștere de 23% a ASC a atorvastatinei, care nu este semnificativă clinic. Concentrația maximă de perindopril a fost crescută cu aproximativ 19%, dar farmacocinetica perindoprilatului, metabolitul activ, nu a fost afectată. Gradul de absorbție a amlodipinei atunci când este administrată concomitent cu atorvastatina și perindopril nu a fost diferită semnificativ de gradul de absorbție a amlodipinei atunci când este administrată în monoterapie.

Atorvastatină:

Absorbție

După administrarea orală, atorvastatina este absorbită rapid, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) fiind atinsă în decurs de 1 până la 2 ore. Absorbția crește proporțional cu doza de atorvastatină. După administrarea orală, comprimatele filmate de atorvastatină au o biodisponibilitate de 95 până la 99%, comparativ cu soluțiile orale. Biodisponibilitatea absolută a atorvastatinei este de aproximativ 12%, iar disponibilitatea sistemică a activității inhibitorii a HMG-CoA-reductazei este de aproximativ 30%. Disponibilitatea sistemică mică este atribuită clearance-ului presistemic la nivelul mucoasei gastrointestinale și/sau metabolizării la nivelul primului pasaj hepatic.

Distribuție

Volumul de distribuție mediu al atorvastatinei este de aproximativ 381 l. Atorvastatina se leagă în procent de minimum 98% de proteinele plasmatiche.

Metabolizare

Atorvastatina este metabolizată de citocromul P450 3A4 în derivați orto- și para-hidroxiilați și diferiți metaboliți de beta-oxidare. Aparte de alte căi metabolice, acești produși sunt apoi metabolizați prin glucuronoconjugare. *In vitro*, activitatea inhibitorie a HMG-CoA-reductazei de către metaboliții orto- și para-hidroxiilați este echivalentă cu cea a atorvastatinei. Aproximativ 70% din activitatea inhibitorie a HMG-CoA-reductazei la nivel circulator este atribuită metaboliților activi.

Eliminare

Atorvastatina este eliminată, în principal, prin bilă după metabolizarea hepatică și/sau extrahepatică. Cu toate acestea, atorvastatina nu pare a fi supusă unui circuit enterohepatic semnificativ. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare la om este de aproximativ 14 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică al activității inhibitorii a HMG-CoA-reductazei este de aproximativ 20 până la 30 de ore, datorită contribuției metaboliților activi.

Atorvastatina este substrat al transportorilor hepatici, polipeptidului de transport al anionilor organici 1B1 (OATP1B1) și transportorului 1B3 (OATP1B3). Metaboliții atorvastatinei sunt substraturi ale OATP1B1. Atorvastatina este de asemenea identificată ca substrat al transportorilor de eflux ai glicoproteinei P (gp-P) și proteina de rezistență la cancerul mamar (BCRP), care pot limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici: La persoanele vârstnice sănătoase, concentrațiile plasmatiche ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi sunt mai mari decât la tineri, dar efectul asupra lipidelor este comparabil cu cel observat la pacienții mai tineri.

Sex: Concentrațiile atorvastatinei și ale metaboliților săi activi sunt diferite la femei (valori cu aproximativ 20% mai mari pentru C_{max} și cu 10% mai mici pentru ASC) comparativ cu bărbații. Aceste diferențe nu au semnificație clinică. Nu există diferențe clinic semnificative în ceea ce privește efectul asupra lipidelor, la bărbați și femei.

Insuficiență renală: Afecțiunile renale nu influențează concentrațiile plasmatiche sau efectele hipolipemiente ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi.

Insuficiență hepatică: Concentrațiile plasmatiche ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi sunt crescute marcat (C_{max} de aproximativ 16 ori, ASC de aproximativ 11 ori) la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice generate de alcoolism (clasa B în clasificarea Child-Pugh).

Polimorfism SLOC1B1: Captarea hepatică a inhibitorilor de HMG-CoA reductază, incluzând atorvastatina, implică transportorul OATP1B1. La pacienții cu polimorfism SLOC1B1, există un risc de expunere crescută la atorvastatină, care poate duce la un risc crescut de rabdomioliză (vezi pct. 4.4). Polimorfismul genelor care codifică OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) este asociat cu o expunere (ASC) la atorvastatină de 2,4 ori mai mare decât la persoanele fără acest genotip variant (c.521TT). De asemenea, la acești pacienți, este posibilă o insuficiență genetică a captării hepatice a atorvastatinei. Consecințele posibile asupra eficacității sunt necunoscute.

Perindopril:

Absorbție

După administrare orală, perindoprilul este absorbit rapid iar concentrația plasmatică maximă este atinsă într-o oră. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru perindopril este egal cu 1 oră.

Metabolizare

Perindoprilul este un promedicament. 27% din doza de perindopril administrat ajunge în curentul sanguin ca metabolit activ, perindoprilat. În plus, pe lângă perindoprilatul activ, perindoprilul are alți 5 metaboliți, toți inactivi. Concentrația plasmatică maximă de perindoprilat este atinsă după 3-4 ore.

Ingestia de alimente scade conversia în perindoprilat și prin urmare scade și biodisponibilitatea, prin urmare, perindoprilul-sare de arginină trebuie administrat pe cale orală, în doză unică, dimineața, înainte de masă.

Linearitate

S-a demonstrat o relație liniară între doza de perindopril și concentrația sa plasmatică.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 0,2 l/kg pentru perindoprilatul liber. Legarea perindoprilatului de proteinele plasmatică este de 20%, în principal de enzima de conversie a angiotensinei, dar este dependentă de concentrație.

Eliminare

Perindoprilatul este eliminat prin urină, iar timpul de înjumătățire plasmatică al fracțiunii nelegate este de aproximativ 17 ore, rezultând starea de echilibru după 4 zile.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici: Eliminarea perindoprilatului este scăzută la vârstnici, și de asemenea la pacienții cu insuficiență cardiacă sau insuficiență renală.

Insuficiență renală: Este de dorit ca ajustarea dozei în insuficiența renală să se facă în funcție de gradul de afectare renală (clearance al creatininei).

Clearance-ul perindoprilatului prin dializă este de 70 ml/min.

Pacienți cu ciroză hepatică: Farmacocinetica perindoprilului este modificată la pacienții cu ciroză: clearance-ul hepatic al moleculei parentale este redus la jumătate. Cu toate acestea, cantitatea de perindoprilat formată nu este redusă și prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Amlodipină:

Absorbție

După administrarea orală de doze terapeutice, amlodipina este bine absorbită și atinge concentrația plasmatică maximă după 6-12 ore. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată ca fiind între 64 și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este afectată de consumul de alimente.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studiile *in vitro* au demonstrat că aproximativ 97,5% din amlodipina circulantă este legată de proteinele plasmatică.

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este aproximativ 35-50 ore și este în concordanță cu administrarea unei doze unice zilnice. Amlodipina este metabolizată în proporție mare la nivel hepatic,

rezultând metaboliți inactivi. În urină se excretă 10% sub formă de substanță nemetabolizată și 60% sub formă de metaboliți.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică: Datele privind administrarea amlodipinei la pacienți cu insuficiență hepatică sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență hepatică au un clearance al amlodipinei scăzut, ceea ce determină un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai lung și o creștere a ASC de aproximativ 40-60%.

Vârstnici: Timpul în care este atinsă concentrația plasmatică maximă de amlodipină este similar la vârstnici și tineri. La vârstnici, clearance-ul amlodipinei are tendința de a fi scăzut, rezultând creșteri ale ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) și ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare. La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, creșterile ASC și ale timpului de înjumătățire plasmatică au fost cele așteptate pentru grupa de vârstă studiată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au realizat studii pre-clinice cu LIPERTANCE.

Atorvastatină:

Studii de toxicitate asupra funcției de reproducere și efectul asupra fertilității: Conform dovezilor din studiile experimentale efectuate la animale, inhibitorii de HMG-CoA pot afecta dezvoltarea embrionilor și fetușilor. La șobolan, iepure și câine, atorvastatina nu a avut niciun efect asupra fertilității și nu a avut efect teratogen. Cu toate acestea, la doze toxice materne s-a observat toxicitate fetală la șobolan și iepure. Dezvoltarea puilor de șobolan a fost întârziată și supraviețuirea post natală a fost redusă, pe parcursul expunerii femelelor la doze crescute de atorvastatină. A fost dovedit transferul placentar la șobolan. La șobolan, concentrațiile plasmatice de atorvastatină sunt similare cu cele din lapte. La om, nu este cunoscut dacă atorvastatina sau metaboliții săi se excretă în lapte.

Carcinogenitate, mutagenitate: Într-o baterie de 4 teste *in vitro* și o determinare *in vivo*, atorvastatina nu a manifestat potential mutagen și clastogen. Atorvastatina nu a fost carcinogenă la șobolani dar, la șoareci, doze crescute (care au determinat ASC_{0-24h} de 6-11 ori mai mare decât cea atinsă la om la doza maximă recomandată) au determinat adenoame hepatocelulare la masculi și carcinoame hepatocelulare la femele.

Perindopril:

Toxicitate cronică: În studiile de toxicitate orală după doze repetate (șobolan și maimuță), organul țintă a fost rinichiul, cu afectare reversibilă.

Studii de toxicitate asupra funcției de reproducere și efectul asupra fertilității: Studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere (șobolan, șoarece, iepure și maimuță) nu au arătat semne de embriotoxicitate sau teratogenitate. Cu toate acestea, inhibitorii de enzimă de conversie a angiotensinei, ca și clasă terapeutică, au arătat că determină reacții adverse asupra dezvoltării fetale tardive, determinând moarte fetală și afecțiuni congenitale la rozătoare și iepure: leziuni renale și o creștere a mortalității peri- și postnatale. Fertilitatea nu a fost afectată la șobolani de ambele sexe.

Carcinogenitate, mutagenitate: Nu s-au observat efecte mutagenice în studiile *in vitro* sau *in vivo*. Nu s-au observat efecte carcinogene în studiile pe termen lung la șobolan și șoarece.

Amlodipină:

Studii de toxicitate asupra funcției de reproducere: Studiile cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat întârzierea momentului nașterii, prelungirea duratei travaliului și scăderea ratei de supraviețuire a puilor în cazul administrării unor doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Influența asupra fertilității: La șobolani cărora li s-a administrat amlodipină (64 de zile în cazul masculilor și 14 zile în cazul femelelor, înainte de împerechere) în doze de 10 mg/kg/ zi (de 8 ori* doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/m²) nu a fost observată afectarea fertilității. Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în cadrul căruia masculii de șobolan au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 zile, la o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, s-au înregistrat concentrații plasmatice scăzute ale hormonului foliculostimulant și testosteronului și, de asemenea, scăderi ale densității spermei și ale numărului de spermatozoizi maturi și celule Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate: La șobolani și șoarecii cărora li s-a administrat amlodipină pe cale orală timp de doi ani, în doze zilnice de 0,5, 1,25 sau 2,5 mg/kg și zi, nu au fost observate efecte carcinogene. Cea mai mare doză administrată (la șoarece doză similară cu doza zilnică maximă recomandată la om de 10 mg, iar la șobolani o doză de două ori mai mare*, exprimată în mg/m²) a fost adecvată de doza maximă tolerată pentru șoareci, dar nu și cu doza maximă tolerată la șobolani.

Studiile de mutagenitate nu au pus în evidență efecte ale amlodipinei la nivelul genelor sau la nivel cromozomial.

*Raportat la pacienți cu greutate de 50 kg

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Carbonat de calciu (E170)

Hidroxipropilceluloză (E463)

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Celuloză microcristalină (E460)

Maltodextrină

Stearat de magneziu (E470b)

Film:

Glicerol (E422)

Hipromeloză (E464)

Macrogol 6000

Stearat de magneziu (E470b)

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

Pentru flaconul cu 100 comprimate filmate, stabilitatea pentru utilizare este de 100 de zile de la prima deschidere a flaconului din polietilenă de înaltă densitate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacon din polipropilenă: Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (toate concentrațiile exceptând 40/10/10 mg): Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare.

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (concentrația 40/10/10 mg): A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra flaconul bine închis pentru a fi ferit de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

10 comprimate filmate ambalate în flacon de polipropilenă prevăzut cu capac din polietilenă de joasă densitate (numai pentru concentrația de 10/5/5 mg). Flaconul cu comprimate de 10/5/5 mg este prevăzut cu reductor de flux din polietilenă de joasă densitate.

28 comprimate filmate ambalate în flacon din polipropilenă prevăzut cu capac din polietilenă de joasă densitate. Capacul din polietilenă de joasă densitate conține desicant. Flaconul cu comprimate de 10/5/5 mg este prevăzut cu reductor de flux din polietilenă de joasă densitate.

30 comprimate filmate ambalate în flacon de polipropilenă prevăzut cu capac din polietilenă de joasă densitate. Capacul din polietilenă de joasă densitate conține desicant. Flaconul cu comprimate de 10/5/5 mg este prevăzut cu reductor de flux din polietilenă de joasă densitate.

100 comprimate filmate ambalate în flacon din polietilenă de înaltă densitate prevăzut cu capac din polipropilenă. Capacul conține desicant. Flaconul conține capsule cu desicant.

Cutie cu 10, 28, 30, 84 (3 flacoane a câte 28 comprimate), 90 (3 flacoane a câte 30 comprimate) sau 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes Cedex
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13328/2020/01-06
13329/2020/01-05
13330/2020/01-05
13331/2020/01-05
13332/2020/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024