

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg  
Lipertance 20 mg/5 mg/5 mg  
Lipertance 20 mg/10 mg/5 mg  
Lipertance 20 mg/10 mg/10 mg  
Lipertance 40 mg/10 mg/10 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg  
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 10,82 mg trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu, množstvo zodpovedajúce 10 mg atorvastatínu, 5 mg perindoprilarginínu, množstvo zodpovedajúce 3,40 mg perindoprilu a 6,94 mg amlodipíniumbesilátu, množstvo zodpovedajúce 5 mg amlodipínu.

Lipertance 20 mg/5 mg/5 mg  
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 21,64 mg trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu, množstvo zodpovedajúce 20 mg atorvastatínu, 5 mg perindoprilarginínu, množstvo zodpovedajúce 3,40 mg perindoprilu a 6,94 mg amlodipíniumbesilátu, množstvo zodpovedajúce 5 mg amlodipínu.

Lipertance 20 mg/10 mg/5 mg  
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 21,64 mg trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu, množstvo zodpovedajúce 20 mg atorvastatínu, 10 mg perindoprilarginínu, množstvo zodpovedajúce 6,79 mg perindoprilu a 6,94 mg amlodipíniumbesilátu, množstvo zodpovedajúce 5 mg amlodipínu.

Lipertance 20 mg/10 mg/10 mg  
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 21,64 mg trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu, množstvo zodpovedajúce 20 mg atorvastatínu, 10 mg perindoprilarginínu, množstvo zodpovedajúce 6,79 mg perindoprilu a 13,87 mg amlodipíniumbesilátu, množstvo zodpovedajúce 10 mg amlodipínu.


Lipertance 40 mg/10 mg/10 mg  
Jedna filmom obalená tableta obsahuje 43,28 mg trihydrátu vápenatej soli atorvastatínu, množstvo zodpovedajúce 40 mg atorvastatínu, 10 mg perindoprilarginínu, množstvo zodpovedajúce 6,79 mg perindoprilu a 13,87 mg amlodipíniumbesilátu, množstvo zodpovedajúce 10 mg amlodipínu.


Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy (27,46 mg pre Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg, 54,92 mg pre Lipertance 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/5 mg a 20 mg/10 mg/10 mg a 109,84 mg pre Lipertance 40 mg/10 mg/10 mg).


Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.


### 3. LIEKOVÁ FORMA


Filmom obalená tableta.

Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg: žltá okrúhla filmom obalená tableta s priemerom 7 mm, s polomerom zakrivenia 25 mm, s vyrazeným „1” na jednej strane a  na druhej strane.

Lipertance 20 mg/5 mg/5 mg: žltá okrúhla filmom obalená tableta s priemerom 8,8 mm, s polomerom zakrivenia 32 mm, s vyrazeným „2” na jednej strane a  na druhej strane.

Lipertance 20 mg/10 mg/5 mg: žltá filmom obalená tableta v tvare štvorca s dĺžkou strany 9 mm, s polomerom zakrivenia 16 mm, s vyrazeným „3” na jednej strane a  na druhej strane.

Lipertance 20 mg/10 mg/10 mg: žltá podlhovastá filmom obalená tableta s dĺžkou 12,7 mm a šírkou 6,35 mm, s vyrazeným „4” na jednej strane a  na druhej strane.

Lipertance 40 mg/10 mg/10 mg: žltá podlhovastá filmom obalená tableta s dĺžkou 16 mm a šírkou 8 mm, s vyrazeným „5” na jednej strane a  na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Lipertance je indikovaný na liečbu esenciálnej hypertenzie a/alebo stabilnej ischemickej choroby srdca v spojení s primárnou hypercholesterolémiou alebo kombinovanou hyperlipidémiou ako substitučná liečba u dospelých pacientov primerane kontrolovaných s atorvastatínom, perindoprilom a amlodipínom podávaných súbežne v rovnakých dávkach ako vo fixnej kombinácii.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

#### Dávkovanie

Obvyklé dávkovanie je jedna tableta jedenkrát denne.

Fixná dávka v kombinácii nie je vhodná na začiatočnú liečbu.

Ak sa vyžaduje zmena dávkovania, titrácia sa má vykonať s jednotlivými zložkami.

#### *Porucha funkcie obličiek (pozri časť 4.4)*

Lipertance sa môže podávať u pacientov s klírensom kreatinínu  $\geq 60$  ml/min a nie je vhodný pre pacientov s klírensom kreatinínu  $< 60$  ml/min. U týchto pacientov sa odporúča titrácia dávky s jednotlivými zložkami.

#### *Starší ľudia (pozri časti 4.4 a 5.2)*

Starší ľudia sa môžu liečiť Lipertance podľa funkcie obličiek.

#### *Porucha funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2)*

Lipertance sa má používať s opatrnosťou u pacientov s poruchou funkcie pečene. Lipertance je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Lipertance u detí a dospievajúcich neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Použitie u detí a dospievajúcich sa preto neodporúča.

#### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tableta Lipertance sa má užiť ako jednotlivá dávka jedenkrát denne ráno pred jedlom.

### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorýkoľvek iný inhibítor ACE, alebo deriváty dihydropridínu, alebo statín, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- Aktívne ochorenie pečene alebo neobjasnené pretrvávajúce zvýšenia sérových transamináz prekračujúce 3-násobok hornej hranice normálu;
- Počas gravidity, počas dojčenia a u žien v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú vhodné antikoncepčné opatrenia (pozri časť 4.6);
- Ťažká hypotenzia;

- Šok (vrátane kardiogénneho šoku);
- Obštrukcia prietoku ľavej komory (napr. hypertrofická obštrukčná kardiomyopatia a vysoký stupeň aortálnej stenózy);
- Hemodynamicky nestabilné srdcové zlyhávanie po akútnom infarkte myokardu;
- Anamnéza angioedému (Quinckeho edém) súvisiaceho s predchádzajúcou liečbou inhibítorom ACE;
- Hereditárny alebo idiopatický angioedém;
- Súbežné použitie s liekmi obsahujúcimi aliskiren u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (pozri časti 4.5 a 5.1),
- Súbežné používanie so sakubitrilom/valsartanom (pozri časti 4.4 a 4.5).
- Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi (pozri časť 4.5),
- Významná bilaterálna stenóza renálnej artérie alebo stenóza artérie jednej funkčnej obličky (pozri časť 4.4).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### **Osobitné upozornenia a opatrenia spojené s atorvastatínom, perindoprilom a amlodipínom sú aplikovateľné na Lipertance**

###### Vplyv na pečeň:

Vzhľadom na zložku Lipertance, atorvastatín, sa majú pravidelne vykonávať testy funkcie pečene. U pacientov, u ktorých sa prejavia akékoľvek prejavy alebo príznaky naznačujúce dysfunkciu pečene, sa majú vykonať testy funkcie pečene. Pacienti, u ktorých sa prejavia zvýšené hladiny transamináz, sa majú monitorovať, až dokedy sa abnormalita (abnormality) neodstráni(a). Ak pretrváva zvýšenie transamináz vyššie ako 3-násobok hornej hranice normálu (ULN, upper limit of normal), odporúča sa znížiť dávku atorvastatínu použitím individuálnych zložiek alebo vysadiť atorvastatín (pozri časť 4.8). Lipertance sa má používať s opatrnosťou u pacientov, ktorí konzumujú značné množstvo alkoholu a/alebo majú ochorenie pečene v anamnéze.

Inhibítory ACE boli zriedkavo spojené so vznikom syndrómu, ktorý začína cholestatickou žltáčkou a progreduje do fulminantnej hepatálnej nekrózy a (niekedy) úmrtia. Mechanizmus tohto syndrómu nie je známy. Pacienti užívajúci Lipertance, u ktorých sa rozvinie žltáčka alebo výrazné zvýšenie hepatálnych enzýmov, majú ukončiť užívanie Lipertance a majú zostať pod náležitým lekárskeym dohľadom (pozri časť 4.8).

U pacientov s poruchou funkcie pečene je polčas amlodipínu predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania na dávkovanie neboli stanovené. U pacientov liečených Lipertance a trpiacich ťažkou poruchou funkcie pečene sa môže vyžadovať starostlivé monitorovanie.

Berúc do úvahy účinkov atorvastatínu, perindoprilu a amlodipínu je Lipertance kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene alebo neobjasnenými pretrvávajúcimi zvýšeniami sérových transamináz prekračujúcimi 3-násobok hornej hranice normálu. U pacientov s poruchou funkcie pečene a u pacientov, ktorí konzumujú značné množstvo alkoholu a/alebo majú ochorenie pečene v anamnéze, sa má Lipertance používať s opatrnosťou. Ak sa vyžaduje zmena dávkovania, tak sa má vykonať titrácia s individuálnymi zložkami.

###### Vplyv na kostrový sval:

Atorvastatín, rovnako ako iné inhibítory HMG-CoA reductázy, môže v zriedkavých prípadoch pôsobiť na kostrový sval a spôsobiť myalgiu, myozitídu a myopatiu, ktoré môžu progredovať do rabdomyolýzy, potenciálne život ohrozujúceho stavu charakterizovaného výrazným zvýšením hladín

kreatínkinázy (CK) ( $> 10 \times \text{ULN}$ ), myoglobínémiou a myoglobínúriou, ktoré môžu viesť k zlyhaniu obličiek.

*Vyšetrenie hladiny kreatínkinázy:*

Kreatínkináza (CK) sa nemá vyšetrovať po namáhavom cvičení alebo v prítomnosti akejkoľvek inej novej alternatívnej príčiny zvýšenia CK, keďže to sťažuje interpretáciu hodnôt. Ak sú hladiny CK na začiatku významne zvýšené ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), majú sa opäť vyšetriť o 5 až 7 dní neskôr, aby sa potvrdili výsledky.

*Pred liečbou:*

Atorvastatín sa má predpisovať s opatrnosťou u pacientov s predispozičnými faktormi pre vznik rabdomyolýzy. Hladina CK sa má vyšetriť pred začiatkom liečby statínmi v nasledujúcich prípadoch:

- Porucha funkcie obličiek
- Hypotyreóza
- Hereditárna svalová porucha v osobnej alebo rodinnej anamnéze
- Svalová toxicita v súvislosti s liečbou statínmi alebo fibrátmi v predchádzajúcej anamnéze
- Ochorenie pečene a/alebo konzumovanie väčšieho množstva alkoholu v predchádzajúcej anamnéze
- U starších ľudí (vek  $> 70$  rokov) má sa zväziť nutnosť takéhoto vyšetrenia, a to v závislosti od prítomnosti ostatných predispozičných faktorov pre vznik rabdomyolýzy
- Situácie, keď môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických hladín, ako sú interakcie (pozri časť 4.5) a osobitné skupiny pacientov vrátane genetických subpopulácií (pozri časť 5.2).

V takýchto prípadoch sa má zväziť riziko liečby vo vzťahu k možnému prínosu a odporúča sa klinický monitoring.

Ak sú hladiny CK na začiatku liečby významne zvýšené ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), liečba sa nemá začať.

*Počas liečby:*

- Je potrebné pacientov požiadať, aby okamžite hlásili bolesti svalov, svalové kŕče alebo slabosť, zvlášť ak sú sprevádzané celkovou nevoľnosťou alebo horúčkou.
- Ak sa takéto príznaky vyskytnú počas liečby Lipertance, majú sa vyšetriť hladiny CK. Ak sa zistí, že tieto hladiny sú významne zvýšené ( $> 5 \times \text{ULN}$ ), liečba sa má ukončiť.
- Ak sú svalové symptómy závažné a zapríčiňujú denný diskomfort, i keď sú hladiny CK zvýšené na  $\leq 5 \times \text{ULN}$ , má sa zväziť prerušenie liečby.
- Ak príznaky ustúpia a hladiny CK sa vrátia do normálu, potom sa môže zväziť opätovné podávanie atorvastatínu alebo začatie liečby alternatívnym statínom na najnižšej dávke a s dôkladným monitorovaním.
- Liečba Lipertance sa musí okamžite prerušiť, ak sa vyskytne klinicky významné zvýšenie hladín CK ( $> 10 \times \text{ULN}$ ), alebo ak je diagnostikovaná rabdomyolýza, alebo je na ňu podozrenie.

*Súbežná liečba inými liekmi:*

Kvôli zložke atorvastatínu je riziko rabdomyolýzy zvýšené, keď sa Lipertance podáva súbežne s určitými liekmi, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie atorvastatínu, ako sú silné inhibítory CYP3A4 alebo transportné proteíny (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol a inhibítory HIV proteázy vrátane ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru, atď.). Riziko myopatie sa môže tiež zvýšiť pri súbežnom používaní gemfibrozilu a iných derivátov kyseliny fibrovej, erytromycínu, niacínu a ezetimibu, telapreviru alebo kombinácie tipranaviru/ritonaviru. Ak je to možné, majú sa namiesto týchto liekov zväziť alternatívne (neinteragujúce) formy liečby.

Veľmi zriedkavo bola hlásená imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia (IMNM) počas alebo po liečbe niektorými statínmi. IMNM je klinicky charakterizovaná pretrvávajúcou proximálnou svalovou slabosťou a zvýšenou hladinou kreatínkinázy v sére, ktoré pretrvávajú napriek prerušeniu liečby statínmi.

V prípadoch, keď je súbežné podávanie týchto liekov s Lipertance nevyhnutné, sa má starostlivo zvážiť prínos a riziko súbežnej liečby. Keď pacienti dostávajú lieky, ktoré zvyšujú plazmatickú koncentráciu atorvastatínu, odporúča sa nižšia maximálna dávka atorvastatínu, a preto sa má zvážiť titrácia nadol s jednotlivými zložkami. Taktiež v prípade silných inhibítorov CYP3A4 sa má zvážiť nižšia začiatková dávka atorvastatínu a odporúča sa primerané klinické monitorovanie týchto pacientov (pozri časť 4.5). Kvôli zložke atorvastatín sa Lipertance sa nesmie súbežne podávať s liekovými formami kyseliny fusidovej na systémové použitie alebo v priebehu 7 dní od ukončenia liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, u ktorých je použitie systémovej kyseliny fusidovej považované za nevyhnutné, má byť počas liečby kyselinou fusidovou liečba statínom prerušená. U pacientov užívajúcich kyselinu fusidovú v kombinácii so statínmi (pozri časť 4.5) boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych prípadov). Pacient má byť poučený, aby vyhľadal lekársku pomoc hneď, ako sa u neho vyskytnú príznaky svalovej slabosti, bolesti alebo citlivosti.

Liečba statínom môže byť obnovená sedem dní po poslednej dávke kyseliny fusidovej.

Vo výnimočných prípadoch, kedy je potrebná dlhodobá liečba systémovej kyselinou fusidovou, napr. pri liečbe ťažkých infekcií, má byť súbežné podávanie Lipertance a kyseliny fusidovej posúdené individuálne pod starostlivým lekárskeym dohľadom.

#### Intersticiálne ochorenie pľúc:

U niektorých statínov, hlavne pri dlhoboj liečbe, boli hlásené výnimočné prípady intersticiálneho ochorenia pľúc (pozri časť 4.8). Prítomné prejavy môžu zahŕňať dyspnoe, neproduktívny kašeľ a zhoršenie celkového zdravotného stavu (únava, pokles telesnej hmotnosti a horúčka). Ak je podozrenie, že sa u pacienta vyvinulo intersticiálne ochorenie pľúc, má sa prerušiť liečba Lipertance.

#### Diabetes mellitus:

Niektoré dôkazy naznačujú, že statíny ako skupina zvyšujú hladinu glukózy v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu môžu vyvolať hladinu hyperglykémie, pri ktorej je potrebná štandardná liečba diabetu. Nad týmto rizikom však prevažuje zníženie vaskulárneho rizika statínmi, a preto nemá byť dôvodom pre ukončenie liečby Lipertance. U rizikových pacientov (s glykémiou nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, zvýšenými triacylglycerolmi, hypertenziou) sa má pri liečbe Lipertance monitorovať klinický stav aj biochemické parametre v súlade s národnými odporúčaniami.

U diabetických pacientov liečených perorálnymi antidiabetikami alebo inzulínom sa má starostlivo monitorovať kontrola glykémie počas prvého mesiaca liečby liekmi obsahujúcimi inhibítor ACE, ako je Lipertance (pozri časť 4.5).

#### Srdcové zlyhávanie

Lipertance sa má u pacientov so srdcovým zlyhávaním používať s opatnosťou. V dlhoboj placebo kontrolovanej štúdií u pacientov s ťažkým srdcovým zlyhávaním (III. a IV. triedy klasifikácie NYHA) bol hlásený vyšší výskyt pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine s placebom (pozri časť 5.1). Lieky obsahujúce blokátory kalciového kanála vrátane amlodipínu sa majú používať s opatnosťou u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, keďže môžu zvyšovať riziko kardiovaskulárnych príhod a mortality v budúcnosti.

#### Hypotenzia:

Inhibítory ACE, ako je perindopril, môžu spôsobiť pokles krvného tlaku. Symptomatická hypotenzia je zriedkavá u hypertenzných pacientov bez komplikácií a s väčšou pravdepodobnosťou sa môže vyskytnúť u pacientov so zníženým objemom, napr. pri diuretickej liečbe, obmedzení príjmu soli potravou, dialýze, hnačke alebo vracaní, alebo u pacientov, ktorí majú závažnú renín-dependentnú

hypertenziu (pozri časti 4.5 a 4.8). U pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhávaním, so sprievodnou renálnou insuficienciou alebo bez nej bola pozorovaná symptomatická hypotenzia. Najväčšia pravdepodobnosť výskytu je u pacientov s ťažšími stupňami srdcového zlyhávania, teda pacientov liečených vysokými dávkami kľučkových diuretík, u pacientov s hyponatriémiou alebo s poruchou funkcie obličiek. U pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypotenzie sa má začiatok liečby a úprava dávky starostlivo monitorovať (pozri časti 4.2 a 4.8). Podobné opatrenia platia pre pacientov, ktorí trpia ischemickou chorobou srdca alebo cerebrovaskulárnym ochorením, u ktorých by výrazný pokles krvného tlaku mohol viesť k infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhode.

Ak nastane hypotenzia, pacient sa má uložiť do polohy ležmo, a ak je to nutné, má dostať intravenóznú infúziu roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Prechodná hypotenzná odpoveď nie je kontraindikáciou na podávanie ďalších dávok, ktoré je možné podať zvyčajne bez ťažkostí, keď sa krvný tlak zvýši po zväčšení objemu.

U niektorých pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním, ktorí majú normálny alebo nízky krvný tlak, môže dôjsť pri liečbe perindoprilom k ďalšiemu zníženiu celkového krvného tlaku. Takýto účinok sa dá očakávať a zvyčajne nie je dôvodom na ukončenie liečby. Ak sa hypotenzia stane symptomatickou, môže byť potrebné zníženie dávky alebo ukončenie liečby Lipertance.

#### Stenóza aortálnej a mitrálnej chlopne:

Rovnako ako iné lieky obsahujúce inhibítory ACE, ako je perindopril, sa má Lipertance podávať s opatrnosťou pacientom so stenózou mitrálnej chlopne alebo aortálnou stenózou, ktorá nie je vysokého stupňa. Použitie Lipertance je kontraindikované u pacientov s ťažkou obštrukciou prietoku ľavej komory (pozri časť 4.3).

#### Transplantácia obličky:

Nie sú skúsenosti s podávaním perindopriluarginínu pacientom po nedávnej transplantácii obličky.

#### Renovaskulárna hypertenzia

Existuje zvýšené riziko hypotenzie alebo renálnej insuficiencie u pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, liečených ACE inhibítormi (pozri časť 4.3). Liečba diuretikami môže byť podporný faktor. Strata renálnej funkcie sa môže objaviť len s minimálnymi zmenami sérového kreatinínu dokonca u pacientov s unilaterálnou stenózou renálnej artérie.

#### Porucha funkcie obličiek:

Lipertance sa môže podávať pacientom s klírensom kreatinínu  $\geq 60$  ml/min a nie je vhodný pre pacientov s klírensom kreatinínu  $< 60$  ml/min (stredne ťažká až ťažká porucha funkcie obličiek). U týchto pacientov sa odporúča individuálna titrácia dávky s jednotlivými zložkami. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je rutinné monitorovanie draslíka a kreatinínu súčasťou bežnej lekárskej praxe (pozri časť 4.8).

U pacientov so symptomatickým srdcovým zlyhávaním môže viesť hypotenzia navodená po začatí liečby inhibítormi ACE, ako je perindopril, k ďalšej poruche funkcie obličiek. V takejto situácii bolo hlásené akútne, zvyčajne reverzibilné zlyhanie obličiek.

U niektorých pacientov s bilaterálnou stenózou renálnej artérie alebo stenózou artérie solitérnej obličky, ktorí boli liečení inhibítormi ACE, boli pozorované zvýšenia urey v krvi a sérového kreatinínu, ktoré boli zvyčajne reverzibilné po ukončení liečby. Je to pravdepodobne najmä u pacientov s renálnou insuficienciou. Ak je prítomná aj renovaskulárna hypertenzia, je zvýšené riziko vzniku ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie.

U niektorých hypertenzných pacientov bez zjavného preexistujúceho renovaskulárneho ochorenia došlo k zvýšeniu hladín urey v krvi a sérového kreatinínu, ktoré bolo zvyčajne mierne a prechodné, a to najmä ak bol perindopril podávaný súbežne s diuretikom. K tomu môže dôjsť s väčšou pravdepodobnosťou u pacientov s preexistujúcou poruchou funkcie obličiek. Môže byť potrebné znížiť dávku a/alebo ukončiť podávanie diuretika a/alebo Lipertance.

Amlodipín sa môže používať v bežných dávkach u dospelých so zlyhaním obličiek. Zmeny v plazmatických koncentráciách amlodipínu nekorelujú so stupňom poruchy funkcie obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa účinok kombinácie liečiv v Lipertance netestoval. Dávky Lipertance majú rešpektovať dávkovacie odporúčania jednotlivých zložiek užívaných oddelene.

#### Hemodialyzovaní pacienti:

U pacientov dialyzovaných pomocou vysokopriepustných membrán a súbežne liečených inhibítormi ACE boli hlásené anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov sa má zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej skupiny antihypertenzív.

#### Precitlivosť/angioedém:

U pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane perindoprilu boli zriedkavo hlásené prípady angioedému tváre, končatín, pier, slizníc, jazyka, hlasiviek a/alebo hrtana (pozri časť 4.8). To sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. V takýchto prípadoch má byť podávanie Lipertance okamžite ukončené a až do úplného vymiznutia symptómov má prebiehať primerané monitorovanie.

V prípadoch, kde sa opuch obmedzil na oblasť tváre a pier, sa stav zvyčajne upravil bez liečby, hoci antihistaminiká boli pri zmiernení symptómov užitočné.

Angioedém spojený s edémom hrtana môže byť fatálny. V prípadoch, kedy je postihnutý jazyk, hlasivky alebo hrtan, čo môže spôsobiť obštrukciu dýchacích ciest, sa má okamžite poskytnúť pohotovostná liečba. Tá môže zahŕňať podanie adrenalínu a/alebo zabezpečenie priechodnosti dýchacích ciest. Pacient má byť pod starostlivým lekárskeym dohľadom do úplného a trvalého vymiznutia symptómov.

U pacientov s anamnézou angioedému nesúvisiaceho s liečbou inhibítormi ACE môže byť riziko angioedému počas užívania Lipertance zvýšené (pozri časť 4.3).

U pacientov liečených inhibítormi ACE bol zriedkavo hlásený črevný angioedém. Títo pacienti mali bolesť brucha (s alebo bez nauzey alebo vracania); v niektorých prípadoch bez predchádzajúceho angioedému tváre, pričom hladiny C-1 esterázy boli v norme. Angioedém bol diagnostikovaný prostredníctvom vyšetrení zahŕňajúcich CT brucha alebo ultrazvuk, alebo pri chirurgickom zákroku a symptómy ustúpili po zastavení podávania inhibítora ACE. Črevný angioedém má byť zahrnutý do diferenciálnej diagnózy pacientov užívajúcich inhibítory ACE s bolesťou brucha.

Kombinácia perindoprilu so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikovaná v dôsledku zvýšeného rizika angioedému (pozri časť 4.3). Sakubitril/valsartan nesmie byť podaný skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Pokiaľ je liečba sakubitrilom/valsartanom ukončená, liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.5). Súbežné používanie iných inhibítorov NEP (napr. racekadotril) a inhibítorov ACE môže takisto zvýšiť riziko angioedému (pozri časť 4.5). Preto je potrebné dôkladné zhodnotenie prínosu-rizika pred začiatkom liečby inhibítormi NEP (napr. racekadotrilom) u pacientov liečených perindoprilom.

Súbežné použitie inhibítorov mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus):

Pacienti súbežne užívajúci liečbu inhibítormi mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus) môžu mať zvýšené riziko angioedému (napr. opuch dýchacích ciest alebo jazyka, s poruchou dýchania alebo bez nej) (pozri časť 4.5).

#### Anafylaktoidné reakcie počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL):

Zriedkavo sa u pacientov užívajúcich inhibítory ACE počas aferézy lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) síranom dextransu vyskytli život ohrozujúce anafylaktoidné reakcie. Týmto reakciám sa predišlo dočasným ukončením liečby inhibítormi ACE pred každou aferézou.

#### Anafylaktoidné reakcie počas desenzibilizácie:

U pacientov užívajúcich lieky obsahujúce inhibítory ACE, ako je Lipertance, počas desenzibilizácie (napr. hymenoptera venom) boli zaznamenané anafylaktoidné reakcie. U týchto pacientov sa takýmto

reakciám predišlo dočasným ukončením podávania inhibítorov ACE, ale pri náhodnej opätovnej expozícii sa tieto reakcie objavili znova.

#### Neutropénia/agranulocytóza/trombocytopenia/anémia:

U pacientov užívajúcich inhibítory ACE boli hlásené neutropénia/agranulocytóza, trombocytopenia a anémia. U pacientov s normálnou funkciou obličiek a bez ďalších komplikujúcich faktorov sa neutropénia vyskytuje zriedkavo. Lipertance sa má používať s najvyššou opatrnosťou u pacientov s kolagénovým vaskulárnym ochorením, imunosupresívnou liečbou, liečbou s alopurinolom alebo prokaínamidom, alebo pri kombinácii týchto komplikujúcich faktorov, najmä ak má pacient preexistujúcu poruchu funkcie obličiek. U niektorých týchto pacientov sa vyvinuli závažné infekcie, ktoré v niekoľkých prípadoch neodpovedali na intenzívnu antibiotickú liečbu. Ak sa Lipertance používa u takýchto pacientov, odporúča sa pravidelne monitorovať počet leukocytov a pacienti sa majú poučiť, aby oznámili akýkoľvek prejav infekcie (napr. bolesť v krku, horúčka).

#### Rasa:

Inhibítory ACE spôsobujú vyššie percento angioedému u pacientov čiernej rasy ako u pacientov iných rás.

Lipertance, ktorý obsahuje inhibítory ACE perindopril, môže byť menej účinný v znižovaní krvného tlaku u pacientov čiernej rasy v porovnaní s inými rasami, možno z dôvodu vyššej prevalencie stavov s nízkou hladinou renínu v hypertenznej černošskej populácii.

#### Kašeľ:

Pri používaní inhibítorov ACE bol hlásený kašeľ. Charakteristickým znakom je, že kašeľ je zvyčajne neproduktívny, pretrvávajúci a ustupuje po ukončení liečby. Kašeľ vyvolaný inhibítormi ACE sa má brať do úvahy ako súčasť diferenciálnej diagnostiky kašľa u pacientov liečených Lipertance.

#### Operácia/anestézia:

U pacientov, ktorí sa podrobujú väčšiemu chirurgickému zákroku alebo počas anestézie látkami vyvolávajúcimi hypotenziu, môže Lipertance blokovať sekundárnu tvorbu angiotenzínu II po kompenzačnom uvoľnení renínu. Liečba sa má vysadiť jeden deň pred chirurgickým zákrokom. Ak sa vyskytne hypotenzia, ktorá sa považuje za dôsledok tohto mechanizmu, je možné ju korigovať zvýšením objemu.

#### Hyperkaliémia:

Zvýšenie hladín draslíka v sére bolo pozorované u niektorých pacientov liečených inhibítormi ACE vrátane perindoprilu. Medzi rizikové faktory vývinu hyperkaliémie patria renálna insuficiencia, zhoršenie renálnej funkcie, vek (> 70 rokov), diabetes mellitus, pridružené udalosti, obzvlášť dehydratácia, akútna srdcová dekompenzácia, metabolická acidóza a súbežné užívanie draslík šetriacich diuretík (napr. spironolaktón, eplerenón, triamterén alebo amilorid), doplnkov draslíka alebo soľných náhrad s obsahom draslíka; alebo pacienti užívajúci iné lieky spojené so zvýšením hladín draslíka v sére (napr. heparín, kotrimoxazol, známy tiež ako trimetoprim/sulfametoxazol). Použitie doplnkov draslíka, draslík šetriacich diuretík alebo soľných náhrad s obsahom draslíka môže hlavne u pacientov s poruchou funkcie obličiek viesť k významnému nárastu draslíka v sére. Hyperkaliémia môže spôsobiť vážne, niekedy fatálne arytmie. Ak sa súbežné použitie vyššie uvedených látok s Lipertance považuje za potrebné, majú sa užívať s opatrnosťou a s častým sledovaním hladiny draslíka v sére (pozri časť 4.5).

#### Kombinácia s lítiom:

Kombinácia lítia a liekov obsahujúcich perindopril, ako je Lipertance, sa neodporúča (pozri časť 4.5).

#### Duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Preukázalo sa, že súbežné použitie inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenzie, hyperkaliémie a zníženej funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek). Duálna inhibícia RAAS kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa preto neodporúča (pozri časti 4.5 a 5.1).



Ak sa liečba duálnou inhibíciou považuje za absolútne nevyhnutnú, má sa podať iba pod dohľadom odborníka a u pacienta sa má často a dôsledne kontrolovať funkcia obličiek, elektrolyty a krvný tlak. Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa nemajú súbežne používať u pacientov s diabetickou nefropatiou.

#### Primárny aldosteronizmus

Pacienti s primárnym aldosteronizmom vo všeobecnosti nebudú odpovedať na antihypertenzívnu liečbu pôsobiacu prostredníctvom inhibície renín-angiotenzínového systému. Preto sa užívanie tohto lieku neodporúča.

#### Pomocné látky:

Vzhľadom na prítomnosť laktózy pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo celkového deficitu laktázy nemajú užívať Lipertance.

#### Hladina sodíka

Lipertance obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej obalenej tablete, t. j. . v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Údaje z klinických skúšaní preukázali, že duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS) kombinovaným použitím inhibítorov ACE, blokátorov receptorov angiotenzínu II alebo aliskirenu sa spája s vyššou frekvenciou nežiaducich udalostí, ako sú hypotenzia, hyperkaliémia a znížená funkcia obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek), v porovnaní s použitím látky ovplyvňujúcej RAAS v monoterapii (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.1).

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s Lipertance a inými liekmi, i keď sa uskutočnili štúdie s atorvastatínom, perindoprilom a amlodipínom jednotlivo. Výsledky týchto štúdií sú uvedené nižšie.

#### *Lieky indukujúce hyperkaliémiu:*

Niektoré lieky alebo terapeutické skupiny môžu zvýšiť výskyt hyperkaliémie: aliskiren, soli draslíka, draslík šetriace diuretiká, inhibítory ACE, antagonisty receptorov angiotenzínu II, NSA, heparíny, imunosupresíva, ako cyklosporín alebo takrolimus, trimetoprim. Kombinácia týchto liekov zvyšuje riziko hyperkaliémie.

#### *Kontraindikované súbežné použitie (pozri časť 4.3):*

<b>Zložka</b>	<b>Známa interakcia s liekom</b>	<b>Interakcia s iným liekom</b>
Perindopril	Aliskiren	Súbežná liečba s Lipertance a aliskirenom je kontraindikovaná u pacientov s diabetom mellitus alebo poruchou funkcie obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) vzhľadom na riziko hyperkaliémie, zhoršenie funkcie obličiek a zvýšenie kardiovaskulárnej morbidity a mortality.

Extrakorporálne terapie	Extrakorporálne terapie vedúce ku kontaktu krvi s negatívne nabitými povrchmi, ako dialýza alebo hemofiltrácia s určitými vysoko-priepustnými membránami (napr. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza lipoproteínov s nízkou hustotou so síranom dextránu v dôsledku zvýšeného rizika závažných anafylaktoidných reakcií (pozri časť 4.3). Pokiaľ je táto liečba potrebná, má sa zvážiť použitie iného typu dialyzačnej membrány alebo inej triedy antihypertenzív.
Sakubitril/valsartan	Súbežné používanie perindoprilu so sakubitrilom/valsartanom je kontraindikované, pretože súbežná inhibícia neprilyzínu (NEP) a ACE môže zvyšovať riziko angioedému. Liečba sakubitrilom/valsartanom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po užití poslednej dávky perindoprilu. Liečba perindoprilom sa nesmie začať skôr ako 36 hodín po poslednej dávke sakubitrilu/valsartanu (pozri časti 4.3 a 4.4).

*Súbežné použitie, ktoré sa neodporúča (pozri časť 4.4):*

Zložka	Známa interakcia s liekom	Interakcia s iným liekom
Atorvastatín	Silné inhibítory CYP3A4	Atorvastatín je metabolizovaný cytochrómom P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátom pre transportné proteíny, napr. hepatálny transportér vychytávania OATP1B1. Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi CYP3A4 alebo transportných proteínov, môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám atorvastatínu a zvýšenému riziku myopatie. Riziko sa tiež môže zvýšiť pri súbežnom podávaní atorvastatínu s inými liekmi, ktoré majú potenciál vyvolať myopatiu, ako sú fibráty a ezetimib (pozri časť 4.4).  Ukázalo sa, že silné inhibítory CYP3A4 vedú k výrazne zvýšeným koncentráciám atorvastatínu. Súbežnému podávaniu silných inhibítorov CYP3A4 (napr. cyklosporínu, telitromycínu, klaritromycínu, delavirdínu, stiripentolu, ketokonazolu, vorikonazolu, itraconazolu, posakonazolu a inhibítorov HIV proteázy vrátane ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru, atď.) s Lipertance sa má, pokiaľ je to možné, vyhnúť. V prípadoch, keď sa súbežnému podávaniu týchto liekov s Lipertance nedá vyhnúť, majú sa zvážiť nižšie dávky atorvastatínu v Lipertance a odporúča sa primerané klinické monitorovanie pacienta (pozri tabuľku 1).
Perindopril	Aliskiren	U iných pacientov, ako sú diabetickí pacienti alebo pacienti s poruchou funkcie obličiek, sa súbežná liečba s Lipertance a aliskirenom neodporúča.

<b>Zložka</b>	<b>Známa interakcia s liekom</b>	<b>Interakcia s iným liekom</b>
	Súbežná liečba inhibítorom ACE a blokátorom receptora angiotenzínu	V literatúre sa zaznamenalo, že u pacientov s preukázaným aterosklerotickým ochorením, srdcovým zlyhávaním alebo diabetom s poškodením cieľového orgánu sa súbežná liečba inhibítorom ACE, ako je perindopril v Lipertance, a blokátorom receptora angiotenzínu spája s vyššou frekvenciou hypotenzie, synkopy, hyperkaliémie a zhoršením funkcie obličiek (vrátane akútneho zlyhania obličiek) v porovnaní s použitím samotnej látky pôsobiacej na systém renín-angiotenzín-aldosterón. Duálna blokáda (napr. kombináciou inhibítora ACE s antagonistom receptora angiotenzínu II) sa má obmedziť na individuálne definované prípady s dôkladným monitorovaním funkcie obličiek, hladín draslíka a krvného tlaku.
	Estramustín	Riziko zvýšenia nežiaducich účinkov, ako angioneurotický edém (angioedém).
	Lítium	Počas súbežného podávania lítia s inhibítormi ACE bolo hlásené reverzibilné zvýšenie sérových koncentrácií lítia a toxicity. Použitie Lipertance s lítiom sa neodporúča, ale ak sa potvrdí, že táto kombinácia je nutná, má sa starostlivo monitorovať hladina lítia v sére (pozri časť 4.4).
	Kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol)	Pacienti súbežne užívajúci kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) môžu mať zvýšené riziko hyperkaliémie (pozri časť 4.4).
	Draslík šetriace diuretiká (napr. triamterén, amilorid, eplerenón, spironolaktón), soli draslíka	O týchto liekoch je známe, že vyvolávajú hyperkaliémiu (potenciálne smrteľná), najmä v spojení s poruchou funkcie obličiek (aditívne hyperkaliemické účinky). Kombinácia Lipertance s týmito liekmi sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je ich súbežné použitie predsa len indikované, majú sa používať s opatrnosťou a pri častom monitorovaní hladín draslíka v sére a kreatinínu.
Amlodipín	Dantrolén (infúzia)	U zvierat sú po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu pozorované smrteľné komorové fibrilácie a kardiovaskulárny kolaps v spojení s hyperkaliémiou. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa pacienti náchylní na malígnu hypertermiu a pri liečbe malígnej hypertermie vyhýbali súbežnému podávaniu liekov obsahujúcich blokátory kalciových kanálov, ako je Lipertance.
Atorvastatín/ Amlodipín	Grapefruit alebo grapefruitový džús	Súbežné podávanie veľkého množstva grapefruitového džúsu a atorvastatínu sa neodporúča (pozri tabuľku 1).  Podanie Lipertance obsahujúceho amlodipín s grapefruitom alebo grapefruitovým džúsom sa neodporúča, pretože sa môže u niektorých pacientov zvýšiť biologická dostupnosť s následným zosilnením jeho účinkov na zníženie krvného tlaku.

*Súbežné použitie, ktoré vyžaduje osobitnú starostlivosť:*

<b>Zložka</b>	<b>Známa interakcia s liekom</b>	<b>Interakcia s iným liekom</b>
Atorvastatín	Stredne silné inhibítory CYP3A4	Stredne silné inhibítory CYP3A4 (napr. erytromycín, diltiazem, verapamil a flukonazol) môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie atorvastatínu (pozri tabuľku 1). Zvýšené riziko myopatie sa pozorovalo pri užívaní erytromycínu v kombinácii so statínmi. Interakčné štúdie hodnotiace účinky amiodarónu alebo verapamilu na atorvastatín sa neuskutočnili. Je známe, že amiodarón, ako aj verapamil, inhibujú aktivitu CYP3A4 a súbežné podávanie s atorvastatínom môže mať za následok zvýšenú expozíciu atorvastatínu. Preto sa pri súbežnom užívaní so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 má zväžiť nižšia maximálna dávka atorvastatínu, zložky v Lipertance, a odporúča sa primerané klinické monitorovanie pacienta. Primerané klinické monitorovanie sa odporúča po začatí liečby inhibítorom alebo po úprave dávky inhibítora.
	Induktory CYP3A4	Súbežné podávanie atorvastatínu s induktormi cytochrómu P450 3A4 (napr. efavirenzom, rifampicínom, ľubovníkom bodkovaným) môže viesť k variabilnému poklesu plazmatických koncentrácií atorvastatínu (pozri tabuľku 1). Súbežné podávanie Lipertance s rifampicínom sa odporúča vzhľadom na duálny mechanizmus interakcií rifampicínu (indukcia cytochrómu P450 3A a inhibícia vychytávania transportéra OATP1B1 hepatocyty), keďže podanie atorvastatínu až po určitom čase po podaní rifampicínu bolo spojené s významným poklesom plazmatických koncentrácií atorvastatínu. Účinok rifampicínu na koncentrácie atorvastatínu v hepatocytoch však nie je známy, a ak sa súčasnému podávaniu nedá vyhnúť, pacienti majú byť starostlivo monitorovaní z hľadiska účinnosti.
	Digoxín	Pri súbežnom opakovanom podávaní digoxínu a 10 mg atorvastatínu sa mierne zvýšili rovnovážne koncentrácie digoxínu (pozri tabuľku 2). Pacienti užívajúci digoxín majú byť náležite monitorovaní.
	Ezetimib	Použitie ezetimibu samotného je spojené s účinkami na svaly vrátane rabdomyolýzy. Riziko týchto účinkov môže byť preto pri súbežnom použití ezetimibu a Lipertance zvýšené. Odporúča sa primerané klinické monitorovanie týchto pacientov.

<b>Zložka</b>	<b>Známa interakcia s liekom</b>	<b>Interakcia s iným liekom</b>
	Kyselina fusidová	<p>Pri súbežnom podávaní systémovej kyseliny fusidovej so statínmi môže byť zvýšené riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy. Mechanizmus tejto interakcie (či je farmakodynamický alebo farmakokinetický, alebo oboje) nie je ešte známy. U pacientov užívajúcich túto kombináciu boli hlásené prípady rabdomyolýzy (vrátane fatálnych prípadov).</p> <p>Ak je liečba systémovej kyselinou fusidovou nevyhnutná, liečba liekom Lipertance má byť prerušená počas liečby kyselinou fusidovou (pozri časť 4.4).</p>
	Gemfibrozil/deriváty kyseliny fibrovej	<p>Použitie samotných fibrátov sa príležitostne spája s účinkami na svaly vrátane rabdomyolýzy (pozri tabuľku 1). Riziko týchto účinkov sa môže zvýšiť pri súbežnom použití fibrátov a atorvastatínu. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, má sa použiť najnižšia dávka atorvastatínu v Lipertance na dosiahnutie terapeutického cieľa a pacienti majú byť primerane monitorovaní (pozri časť 4.4).</p>
	Inhibítory transportných proteínov	<p>Inhibítory transportných proteínov (napr. cyklosporín) môžu zvýšiť systémovú expozíciu atorvastatínu (pozri tabuľku 1). Vplyv inhibície vychytávania transportérov hepatocytmi na koncentrácie atorvastatínu v hepatocytoch nie je známy. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, odporúča sa zníženie dávky a klinické monitorovanie účinnosti.</p>

<b>Zložka</b>	<b>Známa interakcia s liekom</b>	<b>Interakcia s iným liekom</b>
	Warfarín	V klinickej štúdií u pacientov, ktorí dostávali chronickú liečbu warfarínom, súbežné podávanie atorvastatínu 80 mg denne s warfarínom zapríčinilo počas prvých 4 dní podávania malé skrátenie protrombínového času približne o 1,7 sekundy, ktorý sa do 15 dní liečby atorvastatínom opäť normalizoval. Hoci boli hlásené iba veľmi zriedkavé prípady klinicky významných antikoagulačných interakcií, u pacientov užívajúcich kumarínové antikoagulanciá sa protrombínový čas má stanoviť pred začatím liečby Lipertance a dostatočne často stanovovať počas prvého obdobia liečby, aby sa zabezpečilo, že nedôjde k žiadnej významnej zmene protrombínového času. Hneď ako je zdokumentovaný stabilný protrombínový čas, protrombínový čas sa môže monitorovať v intervaloch, ktoré sa zvyčajne odporúčajú pre pacientov užívajúcich kumarínové antikoagulanciá. Ak sa dávka atorvastatínu v Lipertance zmení alebo sa liečba preruší, má sa opakovať rovnaký postup. Liečba atorvastatínom nebola spojená s krvácaním alebo so zmenami protrombínového času u pacientov, ktorí neužívajú antikoagulanciá.
Perindopril	Antidiabetiká (inzulín, perorálne hypoglykemizujúce látky)	Epidemiologické štúdie naznačili, že súbežné podávanie inhibítorov ACE a antidiabetík (inzulíny, perorálne hypoglykemizujúce látky) môže spôsobiť zvýšenie účinku na zníženie hladiny glukózy v krvi s rizikom hypoglykémie. Zdá sa, že tento jav sa pravdepodobnejšie vyskytuje počas prvých týždňov kombinovanej liečby a u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Počas prvého mesiaca liečby sa má starostlivo monitorovať glykemická kontrola.
	Baklofén	Zvýšený antihypertenzívny účinok. Monitorovanie krvného tlaku a v prípade potreby úprava dávky antihypertenzíva.

<b>Zložka</b>	<b>Známa interakcia s liekom</b>	<b>Interakcia s iným liekom</b>
	Nesteroidné protizápalové lieky (NSA) (vrátane aspirínu $\geq 3$ g/deň)	<p>Ak sa inhibítory ACE podávajú súbežne s nesteroidnými protizápalovými liekmi (t.j. kyselina acetylsalicylová v protizápalových dávkovacích režimoch, COX-2 inhibítory a neselektívne NSA), môže dôjsť k oslabeniu antihypertenzívneho účinku.</p> <p>Súbežné užívanie inhibítorov ACE a NSA môže viesť k zvýšenému riziku zhoršenia funkcie obličiek vrátane možného akútneho zlyhania obličiek a k zvýšeniu draslíka v sére, predovšetkým u pacientov s preexistujúcou slabou funkciou obličiek. Kombinácia Lipertance s NSA sa má podávať s opatnosťou, predovšetkým u starších. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zväžiť monitorovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby a potom v pravidelných intervaloch.</p>
	Racekadotril	Inhibítory ACE (napr. perindopril) sú známe tým, že spôsobujú angioedém. Toto riziko sa môže zvýšiť pri súbežnom používaní s racekadotrilom (liek používaný proti akútnej hnačke).
	Inhibítory mTOR (napr. sirolimus, everolimus, temsirolimus)	Pacienti užívajúci súbežnú liečbu inhibítormi mTOR môžu mať zvýšené riziko angioedému (pozri časť 4.4).
Amlodipín	Inhibítory CYP3A4	<p>Súbežné používanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítory proteáz, azolové antimykotiká, makrolidy, ako erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže viesť k výraznému zvýšeniu expozície amlodipínu. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike (FK) môže byť výraznejší u starších ľudí. Preto sa môže vyžadovať klinické monitorovanie a úprava dávky.</p> <p>U pacientov užívajúcich klaritromycín a amlodipín je zvýšené riziko hypotenzie. Odporúča sa starostlivé sledovanie pacientov pri súbežnom podávaní amlodipínu s klaritromycínom.</p>
	Induktory CYP3A4	<p>Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, <i>Hypericum perforatum</i> – ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zväžiť regulácia dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.</p>

*Súbežné použitie, ktoré treba vziať do úvahy:*

<b>Zložka</b>	<b>Známa interakcia s liekom</b>	<b>Interakcia s iným liekom</b>
Atorvastatín	Kolchicín	Hoci sa interakčné štúdie s atorvastatínom a kolchicínom neuskutočnili, pri súbežnom podávaní atorvastatínu s kolchicínom boli hlásené prípady myopatie a je potrebná opatrnosť pri predpisovaní atorvastatínu s kolchicínom.
	Kolestipol	Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov boli nižšie (približne o 25 %) pri súbežnom podávaní kolestipolu s atorvastatínom. Hypolipidemický účinok bol však väčší pri súbežnom podávaní atorvastatínu a kolestipolu ako pri podávaní každého lieku samostatne.
	Perorálne kontraceptíva	Súbežné podávanie atorvastatínu s perorálnymi kontraceptívami viedlo k zvýšeniu plazmatických koncentrácií noretisterónu a etinylestradiolu (pozri tabuľku 2).
Perindopril	Gliptíny (linagliptín, saxagliptín, sitagliptín, vildagliptín)	Vzhľadom na gliptínmi zníženú aktivitu dipeptidylpeptidázy IV (DPP-IV) je u pacientov súbežne liečených inhibítorom ACE zvýšené riziko angioedému.
	Sympatomimetiká	Sympatomimetiká môžu znížiť antihypertenzný účinok inhibítorov ACE.
	Tricyklické antidepresíva/ antipsychotiká/anestetiká	Súbežné užívanie určitých anestetík, tricyklických antidepresív a antipsychotík s inhibítormi ACE môže viesť k ďalšiemu zníženiu krvného tlaku (pozri časť 4.4).
	Zlato	Nitritoidné reakcie (symptómy zahŕňajú sčervenanie tváre, nauzeu, vracanie a hypotenziu) boli hlásené zriedkavo u pacientov liečených injekčným zlatom (nátriumaurotiomalát) a súbežne inhibítorom ACE vrátane perindoprilu.
Amlodipín	Digoxín, atorvastatín alebo warfarín	V klinických interakčných štúdiách nemal amlodipín vplyv na farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu, warfarínu.



Zložka	Známa interakcia s liekom	Interakcia s iným liekom
	Takrolimus	Pri súbežnom podávaní s amlodipínom je riziko zvýšených hladín takrolimu v krvi. Za účelom vyhnúť sa toxicite takrolimu vyžaduje podávanie amlodipínu u pacientov liečených takrolimom monitorovanie hladín takrolimu v krvi a ak je to potrebné úpravu dávky takrolimu.
	<u>Mechanistický cieľ rapamycínových (mTOR) inhibítorov</u>	Inhibítory mTOR ako sirolimus, temsirolimus a everolimus sú substráty CYP3A4. Amlodipín je slabý inhibítor CYP3A4. Pri súbežnom používaní inhibítorov mTOR môže amlodipín zvýšiť expozíciu inhibítorom mTOR.
	Cyklosporín	Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s cyklosporínom a amlodipínom u zdravých dobrovoľníkov ani u ostatných populácií, s výnimkou pacientov s transplantáciou obličky, u ktorých bol pozorovaný rôzny nárast minimálnej koncentrácie (priemerne 0 % - 40 %) cyklosporínu. Treba vziať do úvahy monitorovanie hladín cyklosporínu u pacientov s transplantáciou obličky užívajúcich amlodipín a môže byť potrebné zníženie dávky cyklosporínu.
Perindopril/amlodipín	Antihypertenzíva a vazodilatancia	Súbežné použitie týchto látok môže zvýšiť hypotenzné účinky Lipertance. Súbežné užívanie s nitroglycerínom a inými nitrátmi alebo inými vazodilatanciami môže spôsobiť ďalšie zníženie krvného tlaku.

Tabuľka 1: Vplyv súbežne podávaných liekov na farmakokinetiku atorvastatínu

Súbežne podávaný liek a dávkovacia schéma	Atorvastatín		
	Dávka	Zmena AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické odporúčanie <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 8 dní (14. až 21. deň)	40 mg na 1. deň, 10 mg na 20. deň	↑ 9,4-násobok	V prípadoch, kde je súbežné podávanie s atorvastatínom nevyhnutné, neprekročte dávku 10 mg atorvastatínu denne. Odporúča sa klinické monitorovanie týchto pacientov.
Telaprevir 750 mg, q8h, 10 dní	20 mg, SD	↑ 7,9-násobok	
Cyklosporín 5,2 mg/kg/deň, stabilná dávka	10 mg, OD, počas 28 dní	↑ 8,7-násobok	
Lopinavir 400 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dní	20 mg, OD ,počas 4 dní	↑ 5,9-násobok	V prípadoch, kde je súbežné podávanie s atorvastatínom nevyhnutné, sa odporúčajú nižšie udržiavacie dávky atorvastatínu. Pri dávkach atorvastatínu prekračujúcich 20 mg sa odporúča klinické monitorovanie týchto pacientov.
Klaritromycín 500 mg BID, 9 dní	80 mg, OD, počas 8 dní	↑ 4,4-násobok	

Sachinavir 400 mg BID/ritonavir (300 mg BID od 5. - 7. dňa, zvýšenie na 400 mg BID na 8. deň), 4. - 18. deň, 30 min po dávke atorvastatínu	40 mg, OD, počas 4 dní	↑ 3,9-násobok	V prípadoch, kde je súbežné podávanie s atorvastatínom nevyhnutné, sa odporúčajú nižšie udržiavacie dávky atorvastatínu. Pri dávkach atorvastatínu prekračujúcich 40 mg sa odporúča klinické monitorovanie týchto pacientov.
Darunavir 300 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 9 dní	10 mg, OD, počas 4 dní	↑ 3,3-násobok	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg, SD	↑ 3,3-násobok	
Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dní	10 mg, OD, počas 4 dní	↑ 2,5-násobok	
Fosamprenavir 1 400 mg BID, 14 dní	10 mg, OD, počas 4 dní	↑ 2,3-násobok	
Nelfinavir 1 250 mg BID, 14 dní	10 mg, OD, počas 28 dní	↑ 1,7-násobok <sup>^</sup>	Žiadne osobitné odporúčania.
Grapefruitový džús, 240 ml OD*	40 mg, SD	↑ 37 %	Súbežný príjem veľkého množstva grapefruitového džúsu a atorvastatínu sa neodporúča.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dní	40 mg, SD	↑ 51 %	Po začatí liečby diltiazemom alebo po úprave dávok diltiazemu sa odporúča primerané klinické monitorovanie týchto pacientov.
Erytromycín 500 mg QID, 7 dní	10 mg, SD	↑ 33 % <sup>^</sup>	Odporúča sa nižšia maximálna dávka a klinické monitorovanie týchto pacientov.
Amlodipín 10 mg, jednorazová dávka	80 mg, SD	↑ 18 %	Žiadne osobitné odporúčania.
Cimetidín 300 mg QID, 2 týždne	10 mg, OD, počas 4 týždňov	↓ menej ako 1 % <sup>^</sup>	Žiadne osobitné odporúčania.
Kolestipol 10 g BID, 24 týždňov	40 mg OD počas 8 týždňov	0,74**	Žiadne osobitné odporúčania.
Antacidová suspenzia hydroxidu horečnatého a hydroxidu hlinitého, 30 ml QID, 2 týždne	10 mg, OD, počas 4 týždňov	↓ 35 % <sup>^</sup>	Žiadne osobitné odporúčania.
Efavirenz 600 mg OD, 14 dní	10 mg počas 3 dní	↓ 41 %	Žiadne osobitné odporúčania.
Rifampicín 600 mg OD, 7 dní (podávaný súbežne)	40 mg, SD	↑ 30 %	Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, odporúča sa simultánne súbežné podávanie atorvastatínu s rifampicínom s klinickým monitorovaním.
Rifampicín 600 mg OD, 5 dní (samostatné dávky)	40 mg, SD	↓ 80 %	
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dní	40 mg, SD	↑ 35 %	Odporúča sa nižšia začiatková dávka a klinické monitorovanie týchto pacientov.

Fenofibrát 160 mg OD, 7 dní	40 mg, SD	↑ 3 %	Odporúča sa nižšia začiatková dávka a klinické monitorovanie týchto pacientov.
Boceprevir 800 mg TID, 7 dní	40 mg, SD	↑ 2,3-násobok	Odporúča sa nižšia začiatková dávka a klinické monitorovanie týchto pacientov. Dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg počas súbežného podávania bocepreviru.

OD (once daily) = jedenkrát denne, SD (single dose) = jednorazová dávka, BID (*bis in die*) = dvakrát denne, QID (*quater in die*) = štyrikrát denne, TID (*ter in die*) = trikrát denne  
Zvýšenie sa označuje ako „↑“, pokles ako „↓“

& Údaje uvedené ako x-násobok zmeny predstavujú jednoduchý pomer medzi súbežným podávaním a atorvastatínom samotným (t.j. 1-násobok = žiadna zmena). Údaje uvedené ako % zmeny predstavujú % rozdiel voči atorvastatínu samotnému (t.j. 0 % = žiadna zmena).

# Klinický význam pozri v častiach 4.4 a 4.5.

\* Obsahuje jednu alebo viac zložiek, ktoré inhibujú CYP3A4 a môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov metabolizovaných prostredníctvom CYP3A4. Požitie jedného 240 ml pohára grapefruitového džúsu malo za následok tiež pokles AUC aktívneho ortohydroxymetabolitu o 20,4 %. Veľké množstvo grapefruitového džúsu (viac ako 1,2 l denne počas 5 dní) zvýšilo AUC atorvastatínu 2,5-násobne a AUC aktívnych zložiek (atorvastatínu a metabolitov).

^ Celková aktivita zodpovedajúca atorvastatínu

Tabuľka 2: Vplyv atorvastatínu na farmakokinetiku súbežne podávaných liekov

Dávkovacia schéma atorvastatínu	Súbežne podávaný liek		
	Liek/dávka (mg)	Zmena v AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické odporúčanie
80 mg, OD, počas 10 dní	Digoxín 0,25 mg, OD, 20 dní	↑ 15 %	Pacienti užívajúci digoxín sa majú náležite monitorovať.
40 mg, OD, počas 22 dní	Perorálne kontraceptívum OD, 2 mesiace – Noretisterón 1 mg – Etinylestradiol 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Žiadne osobitné odporúčania.
80 mg, OD, počas 15 dní	*Fenazón, 600 mg, SD	↑ 3 %	Žiadne osobitné odporúčania.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dní	Bez zmeny	Žiadne osobitné odporúčania.
10 mg, OD počas 4 dní	Fosamprenavir 1 400 mg BID, 14 dní	↓ 27 %	Žiadne osobitné odporúčania.
10 mg, OD, počas 4 dní	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dní	Bez zmeny	Žiadne osobitné odporúčania.

OD (once daily) = jedenkrát denne, SD (single dose) = jednorazová dávka, BID (*bis in die*) = dvakrát denne;

Zvýšenie je označené ako „↑“, pokles ako „↓“

& Údaje uvedené ako % zmeny predstavujú % rozdiel voči atorvastatínu samotnému (t.j. 0 % = žiadna zmena)

- \* Súbežné podávanie opakovaných dávok atorvastatínu a fenazónu malo len malý alebo nedetegovateľný účinok na klírens fenazónu.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Počas gravidity a laktácie je Lipertance kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

##### ***Ženy v reprodukčnom veku***

Ženy v reprodukčnom veku majú počas liečby Lipertance používať účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.3).

##### Gravidita

###### Atorvastatín

Bezpečnosť u gravidných žien nebola potvrdená. U gravidných žien sa neuskutočnili žiadne kontrolné klinické skúšania s atorvastatínom. Boli prijaté zriedkavé hlásenia o kongenitálnych anomáliách po vnútromaternicovej expozícii inhibítorom HMG-CoA reductázy. Štúdie na zvieratách preukázali toxicitu na reprodukciu (pozri časť 5.3).

Liečba matky atorvastatínom môže znížiť fetálne hladiny mevalonátu, ktorý je prekursorom biosyntézy cholesterolu. Ateroskleróza je chronický proces a spravidla prerušenie liečby liekmi znižujúcimi lipidy počas gravidity by malo mať malý vplyv na dlhodobé riziko spojené s primárnou hypercholesterolémiou.

Z týchto dôvodov sa atorvastatín nemá používať u žien, ktoré sú gravidné, pokúšajú sa otehotniť alebo majú podozrenie, že sú gravidné. Liečba atorvastatínom sa má prerušiť počas gravidity alebo pokiaľ sa nepotvrdí, že žena nie je gravidná (pozri časť 4.3).

##### Perindopril

Používanie inhibítorov ACE sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity. Používanie inhibítorov ACE je kontraindikované počas 2. a 3. trimestra gravidity (pozri časť 4.3).

Epidemiologický dôkaz týkajúci sa rizika teratogenity po expozícii inhibítorom ACE počas prvého trimestra gravidity nebol presvedčivý; malé zvýšenie rizika však nemožno vylúčiť. Pacientky, ktoré plánujú otehotniť, majú prejsť na alternatívnu antihypertenzívnu liečbu, ktorá má stanovený profil bezpečnosti pre používanie v gravidite. V prípade diagnostikovanej gravidity sa má okamžite prerušiť liečba inhibítormi ACE, a ak je to vhodné, má sa začať alternatívna liečba.

Je známe, že expozícia liečbe inhibítorom ACE počas druhého a tretieho trimestra vyvoláva humánnu fetotoxicitu (znížená funkcia obličiek, oligohydramnión, spomalenie osifikácie lebky) a neonatálnu toxicitu (zlyhanie funkcie obličiek, hypotenzia, hyperkaliémia) (pozri časť 5.3). Ak by došlo k expozícii inhibítorom ACE od druhého trimestra gravidity, odporúča sa vykonať ultrazvukovú kontrolu funkcií obličiek a lebky. U dojčiat, ktorých matky užívali inhibítory ACE, sa má starostlivo sledovať hypotenzia (pozri tiež časti 4.3 a 4.4).

##### Amlodipín

Bezpečnosť amlodipínu počas gravidity u žien nebola stanovená. V štúdiách na zvieratách bola pri vysokých dávkach pozorovaná reprodukčná toxicita (pozri časť 5.3).

##### Dojčenie

###### Atorvastatín

Nie je známe, či sa atorvastatín alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov u potkanov sú podobné ako v mlieku (pozri časť 5.3). Vzhľadom na možný výskyt závažných nežiaducich reakcií nemajú ženy užívajúce atorvastatín dojčiť svoje deti. Atorvastatín je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

##### Perindopril

Pretože nie sú k dispozícii žiadne informácie týkajúce sa užívania perindoprilu počas dojčenia, perindopril sa neodporúča a uprednostňuje sa alternatívna liečba s lepšie stanoveným profilom bezpečnosti počas dojčenia, najmä počas dojčenia novorodenca alebo predčasne narodeného dieťaťa.

#### Amlodipín

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dojča sa odhaduje v kvartilovom rozpätí 3 – 7%, s maximom 15%. Vplyv amlodipínu na dojčatá nie je známy.

#### Fertilita

##### Atorvastatín

V štúdiách na zvieratách atorvastatín nemal žiadny účinok na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

##### Perindopril

Nepozoroval sa žiadny účinok na reprodukčnú schopnosť alebo fertilitu.

#### Amlodipín

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny na hlavičke spermií. Nie sú dostatočné klinické údaje týkajúce sa možného účinku amlodipínu na fertilitu. V jednej štúdií na potkanoch boli zistené nežiaduce účinky na samčiu fertilitu (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o vplyve Lipertance na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

- Atorvastatín má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.
- Perindopril nemá priamy vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ale u niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť individuálne reakcie súvisiace so znížením krvného tlaku, obzvlášť na začiatku liečby alebo pri kombinácii s iným antihypertenzívom.
- Amlodipín môže mať malý alebo mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacienti užívajúci amlodipín trpia závratom, bolesťou hlavy, únavou alebo nauzeou, ich schopnosť reagovať môže byť znížená.

Následkom toho môže byť u pacientov užívajúcich Lipertance znížená schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Odporúča sa opatrnosť, obzvlášť na začiatku liečby.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu:

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na samostatne podávaný atorvastatín, perindopril a amlodipín zahŕňajú: nazofaryngitídu, hypersenzitivitu, hyperglykémiu, bolesť hlavy, faryngolaryngeálnu bolesť, epistaxu, zápchu, flatulenciu, dyspepsiou, nauzeu, hnačku, zmenenú činnosť čriev, myalgiu, artralgiu, bolesť v končatine, svalové spazmy, opuch kĺbov, opuch členkov, bolesť chrbta, abnormálne hodnoty pečenevých testov, zvýšenie kreatínkinázy v krvi, somnolenciu, závrat, palpitácie, sčervenanie, bolesť brucha, periférny edém, únavu, parestéziu, poruchy zraku, diplopiu, tinnit, vertigo, hypotenziu, kašeľ, dyspnoe, vracanie, dysgeúziu, vyrážku, pruritus, asténiu.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií:

Počas liečby atorvastatínom, perindoprilom a amlodipínom podávaných samostatne boli pozorované nasledujúce nežiaduce účinky, ktoré sú zoradené v súlade s terminológiou MedDRA vzhľadom na orgánové systémy a frekvenciu výskytu podľa nasledujúcej konvencie:

veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia		
		Atorvastatín	Perindopril	Amlodipín
Infekcie a nákazy	Nazofaryngitída	Časté	-	-
	Rinitída	-	Veľmi zriedkavé	Menej časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	Trombocytopénia	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Leukopénia/neutropénia	-	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Eozinofília	-	Menej časté*	-
	Agranulocytóza alebo pancytopénia	-	Veľmi zriedkavé	-
	Hemolytická anémia u pacientov s vrodenou deficienciou G-6PDH	-	Veľmi zriedkavé	-
Poruchy imunitného systému	Hypersenzitivita	Časté	-	Veľmi zriedkavé
	Anafylaxia	Veľmi zriedkavé	-	-
Poruchy metabolizmu a výživy	Hyperglykémia	Časté	-	Veľmi zriedkavé
	Hypoglykémia	Menej časté	Menej časté*	-
	Hyponatriémia	-	Menej časté*	-
	Hyperkaliémia reverzibilná po ukončení liečby (pozri časť 4.4)	-	Menej časté*	-
	Anorexia	Menej časté	-	-
Psychické poruchy	Insomnia	Menej časté	-	Menej časté
	Zmenená nálada (vrátane úzkosti)	-	Menej časté	Menej časté
	Porucha spánku	-	Menej časté	-
	Depresia	-	-	Menej časté
	Nočné mory	Menej časté	-	-
	Stav zmätenosti	-	Veľmi zriedkavé	Zriedkavé
Poruchy nervového systému	Somnolencia	-	Menej časté*	Časté
	Závrat	Menej časté	Časté	Časté
	Bolesť hlavy	Časté	Časté	Časté
	Tremor	-	-	Menej časté
	Dysgeúzia	Menej časté	Časté	Menej časté
	Synkopa	-	Menej časté*	Menej časté
	Hypestézia	Menej časté	-	Menej časté
	Parestézia	Menej časté	Časté	Menej časté

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia		
		Atorvastatín	Perindopril	Amlodipín
	Zvýšený svalový tonus	-	-	Veľmi zriedkavé
	Periférna neuropatia	Zriedkavé	-	Veľmi zriedkavé
	Cievna mozgová príhoda, pravdepodobne sekundárna v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	-	Veľmi zriedkavé	
	Amnézia	Menej časté	-	-
	Extrapyramidálna porucha (extrapyramidálny syndróm)	-	-	Neznáme
<b>Poruchy oka</b>	Porucha zraku	Zriedkavé	Časté	Časté
	Diplopia	-	-	Časté
	Rozmazané videnie	Menej časté	-	-
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	Tinnitus	Menej časté	Časté	Menej časté
	Vertigo	-	Časté	-
	Strata sluchu	Veľmi zriedkavé	-	-
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	Infarkt myokardu pravdepodobne sekundárny v dôsledku nadmernej hypotenzie u vysokorizikových pacientov (pozri časť 4.4)	-	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Angína pectoris (pozri časť 4.4)	-	Veľmi zriedkavé	-
	Arytmia (vrátane bradykardie, ventrikulárnej tachykardie a atriálnej fibrilácie)	-	Veľmi zriedkavé	Menej časté
	Tachykardia	-	Menej časté*	-
	Palpitácie	-	Menej časté*	Časté
<b>Poruchy ciev</b>	Hypotenzia (a účinky súvisiace s hypotenziou)	-	Časté	Menej časté
	Vaskulitída	-	Menej časté*	Veľmi zriedkavé
	Sčervenanie	-	-	Časté
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka</b>	Faryngolaryngeálna bolesť	Časté	-	-
	Epistaxa	Časté	-	-
	Kašeľ	-	Časté	Menej časté
	Dyspnoe	-	Časté	Časté

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA a mediastína	Nežiaduce účinky	Frekvencia		
		Atorvastatín	Perindopril	Amlodipín
	Bronchospazmus	-	Menej časté	-
	Eozinofilná pneumónia	-	Veľmi zriedkavé	-
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea	Časté	Časté	Časté
	Vracanie	Menej časté	Časté	Menej časté
	Bolesť v hornej a dolnej časti brucha	Menej časté	Časté	Časté
	Dyspepsia	Časté	Časté	Časté
	Hnačka	Časté	Časté	Časté
	Zápcha	Časté	Časté	Časté
	Sucho v ústach	-	Menej časté	Menej časté
	Pankreatitída	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Gastritída	-	-	Veľmi zriedkavé
	Gingiválna hyperplázia	-	-	Veľmi zriedkavé
	Zmenené činnosť čriev	-	-	Časté
	Eruktácia	Menej časté	-	-
	Flatulencia	Časté	-	-
Poruchy pečene a žľových ciest	Hepatitída buď cytolytická alebo cholestatická (pozri časť 4.4)	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
	Žltáčka	-	-	Veľmi zriedkavé
	Cholestáza	Zriedkavé	-	-
	Zlyhanie pečene	Veľmi zriedkavé	-	-
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka	Menej časté	Časté	Menej časté
	Pruritus	Menej časté	Časté	Menej časté
	Urtikária	Menej časté	Menej časté	Menej časté
	Purpura	-	-	Menej časté
	Zmeny sfarbenia pokožky	-	-	Menej časté
	Hyperhidróza	-	Menej časté	Menej časté
	Exantém	-	-	Menej časté
	Alopécia	Menej časté	-	Menej časté
	Angioedém (pozri časť 4.4)	Zriedkavé	Menej časté	Veľmi zriedkavé
	Exfoliatívna dermatitída	-	-	Veľmi zriedkavé
	Pemfigoid	-	Menej časté*	-
	Zhoršenie psoriázy	-	Zriedkavé*	-



Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia		
		Atorvastatín	Perindopril	Amlodipín
	Stevensov-Johnsonov syndróm	Zriedkavé	-	Veľmi zriedkavé
	Fotosenzitívne reakcie	-	Menej časté*	Veľmi zriedkavé
	Toxická epidermálna nekrolýza	Zriedkavé	-	Neznáme
	Multiformný erytém	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Opuch kĺbov	Časté	-	-
	Opuch členkov	-	-	Časté
	Bolesť v končatine	Časté	-	-
	Artralgia	Časté	Menej časté*	Menej časté
	Svalové spazmy	Časté	Časté	Časté
	Myalgia	Časté	Menej časté*	Menej časté
	Bolesť chrbta	Časté	-	Menej časté
	Bolesť krku	Menej časté	-	-
	Svalová únava	Menej časté	-	-
	Myopatia	Zriedkavé	-	-
	Myozitída	Zriedkavé	-	-
	Rabdomyolýza	Zriedkavé	-	-
	Tendinopatia, niekedy komplikovaná ruptúrou	Zriedkavé	-	-
Imunitne sprostredkovaná nekrotizujúca myopatia (pozri časť 4.4)	Neznáme	-	-	
Poruchy obličiek a močových ciest	Porucha močenia	-	-	Menej časté
	Noktúria	-	-	Menej časté
	Polakiúria	-	-	Menej časté
	Zlyhanie obličiek	-	Menej časté	-
	Akútne zlyhanie obličiek	-	Veľmi zriedkavé	-
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Erektálna dysfunkcia	-	Menej časté	Menej časté
	Gynekomastia	Veľmi zriedkavé	-	Menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Asténia	Menej časté	Časté	Časté
	Únava	Menej časté	-	Časté
	Edém	-	-	Veľmi časté
	Bolesť na hrudi	Menej časté	Menej časté*	Menej časté
	Bolesť	-	-	Menej časté

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduce účinky	Frekvencia		
		Atorvastatín	Perindopril	Amlodipín
	Malátnosť	Menej časté	Menej časté*	Menej časté
	Periférny edém	Menej časté	Menej časté*	-
	Pyrexia	Menej časté	Menej časté*	-
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina urey v krvi	-	Menej časté*	-
	Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	-	Menej časté*	-
	Zvýšenie pečenných enzýmov	-	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé**
	Zvýšená hladina bilirubínu v krvi	-	Zriedkavé	-
	Zvýšená telesná hmotnosť	Menej časté	-	Menej časté
	Pozitívny nález bielych krviniek v moči	Menej časté	-	-
	Znížená telesná hmotnosť	-	-	Menej časté
	Abnormálne hodnoty pečenných testov	Časté	-	-
	Zvýšená hladina kreatínkinázy v krvi	Časté	-	-
	Znížený hemoglobín a znížený hematokrit	-	Veľmi zriedkavé	-
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Pád	-	Menej časté*	-

\* Frekvencia vypočítaná z klinických skúšaní pre nežiaduce udalosti zistené zo spontánnych hlásení

\*\* Najkonzistentnejšie s cholestázou

Rovnako ako u iných inhibítorov HMG-CoA reduktázy bol u pacientov liečených atorvastatínom hlásený vzostup transamináz v sére. Tieto zmeny boli zvyčajne mierne, prechodné a nevyžadovali prerušenie liečby. Klinicky významné (> 3-násobok hornej hranice normálnych hodnôt) zvýšenie sérových transamináz sa vyskytlo u 0,8 % pacientov liečených atorvastatínom. Tieto zvýšenia boli závislé od dávky a u všetkých pacientov boli reverzibilné.

Zvýšené hladiny kreatínkinázy (CK) v sére na viac ako 3-násobok hornej hranice normálnych hodnôt sa vyskytli u 2,5 % pacientov liečených atorvastatínom, podobne ako v klinických skúšaní s inými inhibítormi HMG-CoA reduktázy. Hladiny vyššie ako 10-násobok hornej hranice normálnych hodnôt sa vyskytli u 0,4 % pacientov liečených atorvastatínom (pozri časť 4.4).

Nasledujúce nežiaduce udalosti boli hlásené pri niektorých statínoch:

- Sexuálna dysfunkcia.
- Depresia.
- Výnimočné prípady intersticiálneho ochorenia pľúc, najmä pri dlhodobej liečbe (pozri časť 4.4).
- Diabetes mellitus: Frekvencia závisí od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glykémia nalačno  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, zvýšené triacylglyceroly, hypertenzia v anamnéze).

Boli hlásené prípady SIADH s inými ACE inhibítormi. SIADH môže byť považovaný za veľmi zriedkavú, ale možnú komplikáciu spojenú s liečbou ACE inhibítormi, vrátane perindoprilu.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

### **4.9 Predávkovanie**

Nie sú žiadne informácie o predávkovaní Lipertance u ľudí.

#### ***Atorvastatín:***

##### Symptómy a liečba

Špecifická liečba pri predávkovaní atorvastatínom nie je k dispozícii. Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, pacient sa má liečiť symptomaticky a v prípade potreby sa má začať s podpornými opatreniami. Majú sa vykonať pečeňové testy a majú sa monitorovať hladiny CK v sére. Keďže sa atorvastatín výrazne viaže na plazmatické bielkoviny, hemodialýza nemá význam pre významné zvýšenie klirensu atorvastatínu.

#### ***Perindopril:***

##### Symptómy:

Symptómy spojené s predávkovaním inhibítormi ACE môžu zahŕňať hypotenziu, obehový šok, poruchy elektrolytov, zlyhanie obličiek, hyperventiláciu, tachykardiu, palpácie, bradykardiu, závrat, úzkosť a kašeľ.

##### Liečba:

Odporúčaná liečba predávkovania je intravenózna infúzia roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Ak nastane hypotenzia, pacient sa má uložiť do protišokovej polohy. Ak je k dispozícii, môže sa tiež zvážiť liečba infúziou angiotenzínu II a/alebo intravenóznymi katecholamínmi. Perindopril je možné odstrániť zo systémovej cirkulácie hemodialýzou (pozri časť 4.4). Kardiostimulačná liečba je indikovaná pri bradykardii rezistentnej na liečbu. Nepretržite sa majú monitorovať životne dôležité funkcie, sérové elektrolyty a koncentrácie kreatinínu.

#### ***Amlodipín:***

Pre amlodipín sú len obmedzené skúsenosti s úmyselným predávkovaním u ľudí.

##### Symptómy:

Dostupné údaje naznačujú, že závažné predávkovanie môže spôsobiť nadmernú periférnu vazodilatáciu a možnú reflexnú tachykardiu. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhodobá systémová hypotenzia až vrátane šoku s fatálnym koncom.

##### Liečba:

Klinicky významná hypotenzia kvôli predávkovaniu amlodipínom si vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podporu vrátane častého monitorovania srdcovej a dýchacej činnosti, zdvihnutie končatín a sledovanie objemu tekutín v obehu a objemu moču. Podanie vazokonstriktíva môže byť užitočné pri obnovení cievného tonusu a krvného tlaku za predpokladu, že jeho použitie nie je kontraindikáciou. Na zvrátenie účinkov blokády kalciového kanála môže byť vhodný intravenózný kalciumglukonát. V niektorých prípadoch môže byť vhodný výplach žalúdka. U zdravých dobrovoľníkov bolo dokázané, že užitie aktívneho uhlia do 2 hodín po podaní 10 mg amlodipínu

znižuje mieru absorpcie amlodipínu. Keďže amlodipín sa silne viaže na bielkoviny, nie je pravdepodobné, že by dialýza bola účinná.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: liečivá ovplyvňujúce hladinu lipidov, inhibítory HMG-CoA reduktázy, iné kombinácie, ATC kód: C10BX11

#### Mechanizmus účinku

##### ***Atorvastatín***

Atorvastatín je selektívny, kompetitívny inhibítor HMG-CoA reduktázy, ktorá je enzým katalyzujúci premenu 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-koenzýmu A na mevalonát, čo je prekursor sterolov vrátane cholesterolu. V pečeni sú triacylglyceroly a cholesterol zabudované do lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (VLDL) a plazmou sú transportované do periférnych tkanív. Lipoproteín s nízkou hustotou (LDL) sa tvorí z VLDL a je primárne katabolizovaný receptormi s vysokou afinitou k LDL (LDL receptor).

##### ***Perindopril***

Perindopril je inhibítor enzýmu, ktorý konvertuje angiotenzín I na angiotenzín II (angiotenzín-konvertujúci enzým, ACE). Tento konvertujúci enzým alebo kináza je exopeptidáza, ktorá umožňuje konverziu angiotenzínu I na vazokonstrikčný angiotenzín II a zároveň spôsobuje rozpad vazodilatačného bradykinínu na neaktívny heptapeptid. Inhibícia ACE vedie k redukcii angiotenzínu II v plazme, čo vedie k zvýšenej aktivite plazmatického renínu (inhibíciou negatívnej spätnej väzby uvoľnenia renínu) a zníženej sekrécii aldosterónu. Keďže ACE inaktivuje bradykinín, inhibícia ACE vedie zároveň k zvýšenej aktivite obehového a lokálneho kalikreín-kinínového systému (a tým aj k aktivácii prostaglandínového systému). Je možné, že tento mechanizmus prispieva k účinku inhibítorov ACE na zníženie krvného tlaku a je čiastočne zodpovedný za ich niektoré vedľajšie účinky (napr. kašeľ).

Perindopril pôsobí prostredníctvom svojho aktívneho metabolitu, perindoprilátu. Ostatné metabolity nemajú *in vitro* žiadnu ACE inhibičnú aktivitu.

##### ***Amlodipín***

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov z dihydropyridínovej skupiny (blokátor pomalého kanála alebo antagonist kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkých svalov srdca a ciev.

#### Farmakodynamické účinky

##### ***Atorvastatín***

Atorvastatín znižuje plazmatické koncentrácie cholesterolu a sérové koncentrácie lipoproteínov inhibíciou HMG-CoA-reduktázy a následne biosyntézy cholesterolu v pečeni a zvyšuje počet LDL receptorov pečene na povrchu bunky, čím sa urýchľuje vychytávanie a katabolizmus LDL. Atorvastatín znižuje tvorbu LDL a počet LDL častíc. Atorvastatín zapríčiňuje výrazné a trvalé zvýšenie aktivity LDL receptorov spojené s výhodnou zmenou kvality cirkulujúcich LDL častíc. Atorvastatín je účinný v znižovaní LDL-cholesterolu u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, čo je populácia, ktorá obvykle nereaguje na hypolipidemické lieky.

##### ***Perindopril***

**Hypertenzia:**

Perindopril je účinný pri všetkých stupňoch hypertenzie: miernej, stredne ťažkej, ťažkej; pozoruje sa zníženie systolického a diastolického krvného tlaku v polohe ležmo aj v stoj.

Perindopril znižuje periférnu cievnu rezistenciu, čo vedie k zníženiu krvného tlaku. Dôsledkom toho sa zvyšuje periférny prietok krvi bez ovplyvnenia srdcovej frekvencie.

Spravidla sa zvyšuje prietok krvi obličkami, kým rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) je zvyčajne nezmenená.

Perindopril znižuje prácu srdca znížením preloadu a afterloadu.

### ***Amlodipín***

Mechanizmom antihypertenzívneho účinku amlodipínu je priamy relaxačný vplyv na hladké svaly ciev. Presný mechanizmus, ktorým amlodipín vyvoláva úľavu od angíny nie je úplne stanovený, ale amlodipín redukuje celkovú ischemickú záťaž dvoma nasledovnými účinkami:

- 1) Amlodipín dilatuje periférne arterioly, a znižuje teda celkovú periférnu rezistenciu (afterload), proti ktorej pracuje srdce. Keďže frekvencia srdca ostáva stabilná, táto menšia záťaž srdca znižuje spotrebu energie v myokarde a potrebu kyslíka.
- 2) Mechanizmus účinku amlodipínu pravdepodobne tiež zahŕňa aj dilatáciu hlavných koronárnych artérií a koronárnych arteriol v normálnych aj ischemických oblastiach. Táto dilatácia zvyšuje dodávku kyslíka myokardu u pacientov so spazmom koronárnych artérií (Prinzmetalova alebo variantná angína).

### **Klinická účinnosť a bezpečnosť**

Lipertance nebol skúšaný z hľadiska vplyvu na morbiditu a mortalitu.

### ***Atorvastatín***

V klinickej štúdií sledujúcej odozvu liečby v závislosti od dávky sa ukázalo, že atorvastatín znižuje koncentrácie celkového cholesterolu (30 %– 46 %), LDL-cholesterolu (41 % – 61 %), apolipoproteínu B (34 % – 50 %) a triacylglycerolov (14 % – 33 %), pričom súčasne vyvolal variabilné zvýšenia HDL-cholesterolu a apolipoproteínu A1. Tieto výsledky sú zhodné u pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, nefamiliárnymi formami hypercholesterolémie a zmiešanou hyperlipidémiou vrátane pacientov s diabetom mellitus nezávislých od inzulínu.

Bolo dokázané, že zníženia celkového-C, LDL-C a apolipoproteínu B znižujú riziko kardiovaskulárnych príhod a kardiovaskulárnej mortality.

### ***Homozygotná familiárna hypercholesterolémia***

V multicentrickej 8 týždňov trvajúcej otvorenej štúdií umožňujúcej poskytnúť pacientovi liek z humanitárnych dôvodov s dobrovoľnou pokračujúcou fázou variabilnej dĺžky bolo zaradených 335 pacientov, pričom 89 z nich bolo identifikovaných ako pacienti s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou. U týchto 89 pacientov došlo k priemernému percentuálnemu zníženiu LDL-C približne o 20 %. Atorvastatín sa podával v dávkach až do 80 mg/deň.

### ***Prevenia kardiovaskulárneho ochorenia***

ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) je medzinárodné randomizované skúšanie s 2x2 faktoriálnym dizajnom. ASCOT malo cieľ porovnať dve antihypertenzívne liečebné režimy u 19 257 pacientov (rameno zamerané na zníženie krvného tlaku – ASCOT-BPLA (Blood Pressure Lowering Arm)) a účinky pridania 10 mg atorvastatínu v porovnaní s placebom u 10 305 pacientov (rameno zamerané na zníženie lipidov – ASCOT-LLA (Lipid Lowering Arm)) na fatálne a nefatálne koronárne príhody.

Tieto účinky atorvastatínu na fatálne a nefatálne koronárne príhody sa vyhodnocovali u hypertenzívnych pacientov vo veku 40 – 79 rokov bez infarktu myokardu v anamnéze alebo liečby na angínu pectoris a s hladinou celkového cholesterolu TC  $\leq$  6,5 mmol/l (251 mg/dl). Všetci pacienti mali aspoň 3 z vopred definovaných kardiovaskulárnych rizikových faktorov: mužské pohlavie, vek  $\geq$

55 rokov, fajčenie, diabetes, predčasný výskyt ICHS u prvostupňových príbuzných v anamnéze, TC:HDL C > 6, ochorenie periférnych ciev, hypertrofia ľavej komory, cievna mozgová príhoda v minulosti, špecifická abnormalita na EKG, proteinúria/albuminúria.

Pacienti dostávali antihypertenzívnu liečbu buď s amlodipínom alebo atenololom. Za účelom dosiahnutia cieľového krvného tlaku (< 140/90 mmHg u nediabetických pacientov, < 130/80 mmHg u pacientov s diabetom) sa mohol pridať perindopril ku skupine s amlodipínom a bendroflumetiazid ku skupine s atenololom.

Pacienti dostávali antihypertenzívnu liečbu (buď amlodipín alebo režim na báze atenololu) a buď atorvastatín 10 mg denne (n = 5 168) alebo placebo (n = 5 137).

Kombinácia atorvastatínu a amlodipínu ukázala významné zníženie rizika v primárnom ciele fatálnych koronárnych príhod a nefatálnom infarkte myokardu 53 % (95 % IS [0,31; 0,69], p < 0,0001) v porovnaní s ramenom placebo + amlodipín a 39 % (95 % IS [0,08; 0,59], p < 0,016) v porovnaní s ramenom atorvastatín + atenolol.

V podskupine pacientov ASCOT-LLA definovaných v post hoc analýze súbežne liečených atorvastatínom, perindoprilom a amlodipínom (n = 1 814) bolo zníženie fatálnych koronárnych príhod 38 % a nefatálneho infarktu myokardu (95 % IS [0,36; 1,08]) v porovnaní s atorvastatínom, atenololom a bendroflumetiazidom (n = 1 978). Bolo aj významné zníženie celkových kardiovaskulárnych príhod a procedúr o 24 % (95 % IS [0,59; 0,97]), zníženie o 31 % pre celkové koronárne príhody (95 % IS [0,48; 1,00]) a významné zníženie o 50 % pre fatálne a nefatálne cievne mozgové príhody (95 % IS [0,29; 0,86]), 39 % pre cieľ zložený z nefatálneho infarktu myokardu, fatálnych koronárnych príhod a koronárnych revaskularizačných procedúr (95 % IS [0,38; 0,97]) a 42 % pre cieľ zložený z kardiovaskulárnej mortality, infarktu myokardu a cievnej mozgovej príhody (95 % IS [0,40; 0,85]).

### ***Perindopril***

#### *Hypertenzia:*

Antihypertenzný účinok je maximálny medzi 4. a 6. hodinou po podaní jednorazovej dávky a pretrváva najmenej 24 hodín: účinok v čase minimálnej účinnosti predstavuje približne 87 – 100 % účinku v čase maximálnej účinnosti.

Zníženie krvného tlaku prichádza rýchlo. U reagujúcich pacientov sa normalizácia tlaku dosiahne v priebehu jedného mesiaca a pretrváva bez výskytu tachyfyliaxie.

Ukončenie liečby nevedie k rebound efektu.

Perindopril redukuje hypertrofiu ľavej komory.

U ľudí boli potvrdené vazodilatačné vlastnosti perindoprilu. Zlepšuje elasticitu veľkých artérií a znižuje pomer media: lúmen malých artérií.

Podporná liečba tiazidovým diuretikom vedie k synergii aditívneho typu. Kombinácia inhibítora ACE a tiazidu tiež znižuje riziko vzniku hypokaliémie navodenej diuretickou liečbou.

#### *Pacienti so stabilnou koronárnou chorobou srdca:*

Štúdia EUROPA bolo multicentrické medzinárodné randomizované dvojito zaslepené placeboom kontrolované klinické skúšanie, ktoré trvalo 4 roky.

Dvanásťtisícdeväťosem (12 218) pacientov vo veku nad 18 rokov bolo randomizovaných na 8 mg terc-butylamínovej soli perindoprilu (ekvivalentných s 10 mg perindoprilarginínu) (n = 6 110) alebo placebo (n = 6 108).

Populácia v skúšaní mala potvrdenú koronárnu chorobu srdca bez klinických prejavov srdcového zlyhávania. Celkovo 90 % pacientov prekonalo v minulosti infarkt myokardu a/alebo boli po koronárnej revaskularizácii. Väčšina pacientov dostávala skúšaný liek navyše ku konvenčnej liečbe zahŕňajúcej antiagregačné látky, hypolipidemiká a betablokátory.

Hlavné kritérium účinnosti bolo zložené z kardiovaskulárnej mortality, nefatálneho infarktu myokardu a/alebo zastavenia srdca s úspešnou resuscitáciou. Liečba 8 mg terc-butylamínovej soli perindoprilu (ekvivalentných s 10 mg perindoprilarginínu) raz denne viedla k významnému absolútnemu zníženiu primárneho cieľa o 1,9 % (zníženie relatívneho rizika o 20 %, 95 % IS [9,4; 28,6] – p < 0,001).

U pacientov s infarktomyokardu a/alebo revaskularizáciou v anamnéze bolo v porovnaní s placebom pozorované absolútne zníženie primárneho cieľa o 2,2 % zodpovedajúce zníženiu relatívneho rizika (RRR) o 22,4 % (95 % IS [12,0; 31,6] –  $p < 0,001$ ).

#### Iné: duálna inhibícia systému renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS)

Dve rozsiahle randomizované kontrolované skúšania (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) skúmali použitie kombinácie inhibítora ACE a blokátora receptorov angiotenzínu II.

ONTARGET bola štúdia uskutočnená u pacientov s kardiovaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením v anamnéze, alebo s diabetom mellitus 2. typu, sprevádzané poškodením cieľových orgánov. VA NEPHRON-D bola štúdia u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a diabetickou nefropatiou.

Tieto štúdie neukázali významný priaznivý účinok na renálne a/alebo kardiovaskulárne ukazovatele a mortalitu, zatiaľ čo v porovnaní s monoterapiou sa pozorovalo zvýšené riziko hyperkaliémie, akútneho poškodenia obličiek a/alebo hypotenzie. Vzhľadom na podobné farmakodynamické vlastnosti sú tieto výsledky relevantné aj pre ostatné inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II.

Inhibítory ACE a blokátory receptorov angiotenzínu II sa preto nemajú používať súbežne u pacientov s diabetickou nefropatiou.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) bolo štúdia navrhnutá na otestovanie prínosu pridania aliskirenu k štandardnej liečbe inhibítormi ACE alebo blokátormi receptorov angiotenzínu II u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a chronickým ochorením obličiek, kardiovaskulárnym ochorením alebo oboma ochoreniami. Štúdia bola predčasne ukončená pre zvýšené riziko nežiaducich udalostí. V skupine aliskirenu bolo numericky viac úmrtí v dôsledku kardiovaskulárnej príčiny a cievnych mozgových príhod ako v skupine placebo a v skupine aliskirenu boli častejšie hlásené sledované nežiaduce udalosti a závažné nežiaduce udalosti (hyperkaliémia, hypotenzia a renálna dysfunkcia) ako v skupine placebo.

#### ***Amlodipín:***

U pacientov s hypertenziou vedie dávkovanie jedenkrát denne ku klinicky významnému zníženiu krvného tlaku v ľahu aj v stojí počas celého 24-hodinového intervalu. Vzhľadom k pozvoľnému nástupu účinku nie je podávanie amlodipínu spojené s akútnou hypotenziou.

U pacientov s angínou dávkovanie amlodipínu jedenkrát denne predlžuje celkový čas záťaže, čas do nástupu angíny a čas do objavenia sa 1-milimetrovej depresie ST segmentu a znižuje frekvenciu anginózných záchvatov, ako aj potrebu užívania tabliet nitroglycerínu.

Podávanie amlodipínu nie je spojené so žiadnymi nežiaducimi metabolickými účinkami alebo zmenami plazmatických lipidov a je vhodné u pacientov s astmou, diabetom a dnou.

#### *Použitie u pacientov s koronárnou chorobou srdca (Coronary artery Disease, CAD)*

Účinnosť amlodipínu v prevencii klinických príhod u pacientov s koronárnou chorobou srdca (CAD) bola hodnotená v nezávislej multicentrickej randomizovanej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii s 1 997 pacientmi; porovnanie amlodipínu voči enalaprilu zamerané na zníženie výskytu trombózy (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT). Z týchto pacientov bolo počas 2 rokov 663 pacientov liečených amlodipínom v dávkach 5 – 10 mg, 673 pacientov bolo liečených enalaprilom v dávkach 10 – 20 mg a 655 pacientov dostávalo placebo okrem štandardnej liečby statínmi, betablokátormi, diuretikami a aspirínom. Najdôležitejšie výsledky týkajúce sa účinnosti sú uvedené v tabuľke nižšie. Výsledky naznačujú, že liečba amlodipínom bola spojená s menším počtom hospitalizácií kvôli angíne a revaskularizačným procedúram u pacientov s CAD.

#### **Výskyt významných klinických výsledkov pre CAMELOT**

<u>Výskyt kardiovaskulárných príhod</u>	<u>Amlodipín vs. placebo</u>
---	------------------------------

Výsledky	počet (%)				Hodnota <i>P</i>
	Amlodipín	Placebo	Enalapril	Pomer rizika (95% IS)	
<b>Primárny koncový bod</b>					
Nežiaduce kardiovaskulárne príhody	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54 – 0,88)	0,003
<b>Jednotlivé zložky</b>					
Koronárna revaskularizácia	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54 – 0,98)	0,03
Hospitalizácia pre angínu	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41 – 0,82)	0,002
Nefatálny IM	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37 – 1,46)	0,37
Mozgová mŕtvica alebo TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19 – 1,32)	0,15
Úmrtie z kardiovaskulárnych príčin	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48 – 12,7)	0,27
Hospitalizácia kvôli KSZ	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14 – 2,47)	0,46
Resuscitované zastavenie srdca	0	4 (0,6)	1 (0,1)	–	0,04
Novodiagnostikované ochorenie periférnych ciev	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50 – 13,4)	0,24

Skratky: KSZ = kongestívne srdcové zlyhávanie; IS = interval spoľahlivosti; IM = infarkt myokardu; TIA (transient ischemic attack) = prechodný ischemický záchvat.

#### *Použitie u pacientov so zlyhávaním srdca*

Hemodynamické štúdie a kontrolované klinické skúšania na základe záťažových testov u pacientov so srdcovým zlyhávaním NYHA II – IV stupňa preukázali, že amlodipín na základe posúdenia tolerancie fyzickej záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie nespôsobuje klinické zhoršenie stavu.

Placebom kontrolovaná štúdia (PRAISE) navrhnutá na hodnotenie pacientov so srdcovým zlyhávaním NYHA III. – IV. stupňa, ktorí užívali digoxín, diuretiká a inhibítory ACE, ukázala, že amlodipín nevedie k zvýšeniu rizika mortality alebo kombinovanej mortality a morbidoty pri srdcovom zlyhávaní.

V následnej dlhodobej placebom kontrolovanej štúdii (PRAISE-2) s amlodipínom u pacientov so srdcovým zlyhávaním NYHA III. a IV. stupňa bez klinických príznakov alebo objektívnych nálezov sugestívnej alebo základnej ischemickej choroby na stabilných dávkach inhibítorov ACE, digitalisu a diuretik nemal amlodipín žiadny vplyv na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. U tejto istej populácie bol amlodipín spojený so zvýšeným počtom hlásení pľúcneho edému.

#### *Skúšanie liečby za účelom prevencie infarktu myokardu (ALLHAT)*

Randomizovaná dvojito zaslepená morbiditno-mortalitná štúdia nazvaná Klinické skúšanie zamerané na antihypertenznú a hypolipidemickú liečbu za účelom prevencie infarktu myokardu (ALLHAT = „Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial“) bola vykonaná na porovnanie terapie novšími liekmi: amlodipínom 2,5 – 10 mg/deň (blokátor kalciového kanála) alebo lizinoprilom 10 – 40 mg/deň (inhibítory ACE), ako liekov prvej voľby s liečbou tiazidovým diuretikom, chlórtafidónom 12,5 – 25 mg/deň pri miernej až stredne ťažkej hypertenzii.

Celkovo bolo randomizovaných 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších, ktorí pokračovali v liečbe v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor



koronárnej choroby srdca (ICHS), vrátane: predchádzajúceho infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody (> 6 mesiacov pred zaradením) alebo dokumentované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (celkovo 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL-C < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanú pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenie cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárny cieľový ukazovateľ bol kombináciou fatálnej ICHS alebo nefatálneho infarktu myokardu. V primárnom cieľovom ukazovateli nebol významný rozdiel medzi amlodipínovou liečbou a chlortalidónovou liečbou: RR 0,98 (95 % IS [0,90–1,07] p = 0,65). Medzi sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi bola incidencia srdcového zlyhávania (súčasť kompozitného kombinovaného kardiovaskulárneho cieľového ukazovateľa) v amlodipínovej skupine v porovnaní s chlortalidónovou skupinou významne vyššia (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, (95 % IS [1,25 – 1,52] p < 0,001). Nebol však žiadny významný rozdiel v mortalite z akejkoľvek príčiny medzi amlodipínovou liečbou a chlortalidónovou liečbou: RR 0,96 (95 % IS [0,89 – 1,02] p = 0,20).

### Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje o použití Lipertance u detí.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Lipertance vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre liečbu ischemickej choroby srdca, hypertenzie a zvýšeného cholesterolu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

V liekovej interakčnej štúdiu u zdravých jedincov viedlo súbežné podávanie atorvastatínu 40 mg, perindoprilarginínu 10 mg a amlodipínu 10 mg k 23 % zvýšeniu AUC atorvastatínu, ktoré nie je klinicky významné. Maximálna koncentrácia perindoprilu sa zvýšila približne o 19 %, ale farmakokinetika aktívneho metabolitu perindoprilátu nebola ovplyvnená. Miera a rozsah absorpcie amlodipínu pri súbežnom podaní s atorvastatínom a perindoprilom neboli významne odlišné od rýchlosti a miery absorpcie amlodipínu, keď sa užije samostatne.

### ***Atorvastatín:***

#### Absorpcia

Atorvastatín sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje; maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_{max}$ ) sa dosiahnu do 1 až 2 hodín. Miera absorpcie vzrastá proporcionálne s dávkou atorvastatínu. Po perorálnom podaní majú filmom obalené tablety atorvastatínu v porovnaní s perorálnym roztokom 95 % až 99 % biologickú dostupnosť. Absolútna biologická dostupnosť atorvastatínu je približne 12 % a systémovo dosiahnuteľná inhibičná aktivita HMG-CoA reductázy je približne 30 %. Nízka systémová dostupnosť býva pripisovaná presystémovému klírensu na sliznici GIT a/alebo tzv. „first-pass“ metabolizmu v pečeni.

#### Distribúcia

Priemerný distribučný objem atorvastatínu je približne 381 l. Atorvastatín je z  $\geq 98$  % viazaný na plazmatické bielkoviny.

#### Biotransformácia

Atorvastatín je metabolizovaný cytochrómom P450 3A4 na orto- a parahydroxylové deriváty a rôzne betaoxidačné produkty. Okrem iných ciest sú tieto produkty ďalej metabolizované glukuronidáciou. *In vitro* je inhibícia HMG-CoA reductázy orto- a parahydroxylovými metabolitmi ekvivalentná inhibícii atorvastatínom. Približne 70 % cirkulujúcej inhibičnej aktivity HMG-CoA reductázy sa pripisuje aktívnym metabolitom.

#### Eliminácia

Atorvastatín sa primárne vylučuje žľou po hepatálnej a/alebo extrahepatálnej metabolizácii. Nezdá sa však, že by atorvastatín prechádzal významnou enterohepatálnou recirkuláciou. Priemerný eliminačný

polčas atorvastatínu v plazme u ľudí je približne 14 hodín. Polčas inhibičnej aktivity HMG-CoA reduktázy je približne 20 až 30 hodín vzhľadom na prínos aktívnych metabolitov.

#### Osobitné populácie

*Starší ľudia:* Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov sú vyššie u zdravých starších jedincov ako u mladých dospelých osôb, pričom účinky na lipidy boli porovnateľné s účinkami v populácii mladších pacientov.

*Pohlavie:* Koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov u žien sa líšia od koncentrácií u mužov (ženy: približne o 20 % vyššie  $C_{max}$  a približne o 10 % nižšia hodnota AUC). Tieto rozdiely neboli klinicky významné a nemajú za následok žiadne klinicky významné rozdiely v účinku na lipidy medzi mužmi a ženami.

*Porucha funkcie obličiek:* Ochorenie obličiek nemá vplyv na plazmatické koncentrácie alebo účinky atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov na lipidy.

*Porucha funkcie pečene:* Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov sú výrazne zvýšené (približne 16-násobne u  $C_{max}$  a približne 11-násobne u AUC) u pacientov s chronickou alkoholickou chorobou pečene (stupeň B Childovej-Pughovej klasifikácie).

*Polymorfizmus SLC1B1:* Na hepatálnom vychytávaní všetkých inhibítorov HMG-CoA reduktázy vrátane atorvastatínu sa podieľa transportér OATP1B1. U pacientov s polymorfizmom SLC1B1 existuje riziko zvýšenej expozície atorvastatínu, ktoré môže viesť ku zvýšenému riziku rabdomyolýzy (pozri časť 4.4). Polymorfizmus v géne s kódovaním OATP1B1 (SLC1B1 c.521CC) je spojený s 2,4-násobne vyššou expozíciou atorvastatínu (AUC) ako u jedincov bez tohto genotypového variantu (c.521TT). U týchto pacientov je tiež možné geneticky poškodené hepatálne vychytávanie atorvastatínu. Možné dôsledky pre účinnosť nie sú známe.

#### ***Perindopril:***

##### Absorpcia

Po perorálnom podaní je absorpcia perindoprilu rýchla a maximálna koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 hodiny. Plazmatický polčas perindoprilu je rovný 1 hodine.

##### Biotransformácia

Perindopril je prodrug. Dvadsaťsedem percent podanej dávky perindoprilu sa dostane do krvného obehu ako aktívny metabolit perindoprilát. Okrem aktívneho perindoprilátu poskytuje perindopril ďalších päť metabolitov, ktoré sú všetky neaktívne. Maximálna plazmatická koncentrácia perindoprilátu sa dosiahne v priebehu 3 až 4 hodín.

Keďže požitie jedla znižuje premenu na perindoprilát, a tým aj biologickú dostupnosť, perindoprilarginín sa má podávať perorálne v jednorazovej dennej dávke ráno pred jedlom.

##### Linearita

Bol dokázaný lineárny vzťah medzi dávkou perindoprilu a jeho expozíciou v plazme.

##### Distribúcia

Distribučný objem neviazaného perindoprilátu je približne 0,2 l/kg. Väzba perindoprilátu na plazmatické bielkoviny je 20 %, prevažne na angiotenzín-konvertujúci enzým, ale je závislá od koncentrácie.

##### Eliminácia

Perindoprilát sa eliminuje močom a konečný polčas neviazanej frakcie je približne 17 hodín, takže rovnovážny stav sa dosiahne v priebehu 4 dní.

#### Osobitné populácie

*Starší ľudia:* Vylučovanie perindoprilátu je znížené u starších ľudí a tiež u pacientov so srdcovým alebo renálnym zlyhaním.

*Porucha funkcie obličiek:* Pri renálnej insuficiencii je žiaduca úprava dávkovania v závislosti od stupňa poruchy (klírens kreatinínu).

Dialyzačný klírens perindoprilátu je 70 ml/min.

*U pacientov s cirhózou:* Kinetika perindoprilu je modifikovaná u pacientov s cirhózou: hepatálny klírens pôvodnej molekuly je znížený o polovicu. Množstvo vytvoreného perindoprilátu však nie je znížené, a preto nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časti 4.2 a 4.4).

### ***Amlodipín:***

#### Absorpcia

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre vstrebáva a maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu za 6 – 12 hodín po užití dávky. Absolútna biologická dostupnosť je odhadovaná medzi 64 – 80 %. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom potravy.

#### Distribúcia

Distribučný objem je približne 21 l/kg. Štúdie *in vitro* ukázali, že približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu je viazaného na plazmatické bielkoviny.

#### Biotransformácia a eliminácia

Terminálny plazmatický polčas eliminácie je asi 35 – 50 hodín a je zhodný s dávkovaním jedenkrát denne. Amlodipín sa extenzívne metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity, pričom 10 % materskej látky a 60 % metabolitov sa vylučuje močom.

#### Osobitné populácie

*Porucha funkcie pečene:* K dispozícii sú veľmi obmedzené klinické údaje týkajúce sa podávania amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene. Pacienti s hepatálnou insuficienciou majú znížený klírens amlodipínu, ktorý má za následok predĺženie polčasu a zvýšenie AUC približne o 40 – 60 %.

*Starší ľudia:* Čas po dosiahnutí maximálnej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších i mladých ľudí je podobný. Klírens amlodipínu má tendenciu k zníženiu, čo vedie k zväčšeniu AUC a predĺženiu polčasu eliminácie u starších pacientov. Zvýšenie AUC a predĺženie eliminačného polčasu u pacientov s kongestívnym srdcovým zlyhávaním boli v rozsahu, ktorý sa očakával vzhľadom na vek skúmanej skupiny pacientov.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Neuskutočnili sa žiadne predklinické štúdie s Lipertance.

#### ***Atorvastatín:***

*Reprodukčná toxikológia a vplyv na fertilitu:* Na základe experimentálnych štúdií na zvieratách bolo dokázané, že inhibitory HMG-CoA reductázy môžu ovplyvňovať vývin embryí alebo plodov.

U potkanov, králikov a psov nemal atorvastatín žiaden účinok na fertilitu a nebol teratogénny. Avšak u potkanov a králikov sa pozorovala fetálna toxicita pri toxických dávkach pre matku. Vývin potkaních potomkov bol oneskorený a postnatálne prežívanie pokleslo počas expozície potkaních matiek vyšším dávkam atorvastatínu. U potkanov bol dokázaný transfer cez placentu. Plazmatické koncentrácie atorvastatínu u potkanov sú podobné koncentráciám v mlieku. Nie je známe, či sa atorvastatín alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí.

*Karcinogenita, mutagenita:* Atorvastatín mal negatívny mutagénny a klastogénny potenciál v súbore 4 *in vitro* testov a 1 *in vivo* skúške. Bolo zistené, že atorvastatín nebol karcinogénny u potkanov, ale vysoké dávky u myší (vedúce k 6- až 11-násobku AUC<sub>0-24h</sub> dosiahnutému u ľudí pri najvyššej odporúčanej dávke) preukázali hepatocelulárne adenómy u samcov a hepatocelulárne karcinómy u samíc.

### **Perindopril:**

*Chronická toxicita:* V štúdiách chronickej perorálnej toxicity (na potkanoch a opiciach) sú cieľovým orgánom obličky s reverzibilným poškodením.

*Reprodukčná toxikológia a vplyv na fertilitu:* Štúdie reprodukčnej toxicity (na potkanoch, myšiach, králikoch a opiciach) nepreukázali žiadne známky embryotoxicity alebo teratogenity. Pri inhibítoroch angiotenzín-konvertujúceho enzýmu ako skupine sa však preukázalo, že vyvolávajú nežiaduce účinky na neskorý vývoj plodu, čo pri hlodavcoch a králikoch vedie k úmrtiu plodu a vrodeným defektom: boli pozorované renálne lézie a zvýšenie peri- a postnatálnej mortality. Fertilita nebola porušená ani u samcov ani u samic potkanov.

*Karcinogenita, mutagenita:* V *in vitro* alebo *in vivo* štúdiách sa nepozorovala žiadna mutagenita. V dlhodobých štúdiách na potkanoch a myšiach sa nepozorovala žiadna karcinogenita.

### **Amlodipín:**

*Reprodukčná toxikológia:* Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach preukázali oneskorený dátum pôrodu, predĺžené trvanie pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát vyšších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí vyjadrená v mg/kg.

*Poruchy fertility:* Nepreukázal sa žiadny účinok na plodnosť potkanov liečených amlodipínom (samce 64 dní a samice 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok\* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí rovnajúcej sa 10 mg po prepočítaní na mg/m<sup>2</sup> povrchu). V inej štúdiu na potkanoch, v ktorej boli samce potkanov liečené amlodipíniumbesilátom 30 dní dávkou porovnateľnou s dávkou u ľudí vyjadrenej v mg/kg, boli v plazme zistené poklesy hormónu stimulujúceho folikuly a testosterónu, rovnako ako zníženie hustoty spermií a počtu zrelých spermatoblastov a Sertoliho podporných buniek.

*Karcinogenita, mutagenita:* U potkanov a myši užívajúcich amlodipín v potrave po dobu dvoch rokov v koncentráciách prepočítaných tak, aby sa zabezpečili denné dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, sa nepreukázali žiadne dôkazy karcinogenity. Najvyššia dávka v mg (pre myši približne rovnaká a pre potkany rovnajúca sa dvojnásobnej\* maximálnej odporúčanej klinickej dávke 10 mg po prepočítaní na mg/m<sup>2</sup> povrchu) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke pre myši, ale nie pre potkany.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liekom či už na génovej alebo chromozomálnej úrovni.

\*Na základe hmotnosti pacienta 50 kg

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### *Jadro tablety:*

monohydrát laktózy  
uhličitan vápenatý (E170)  
hydroxypropylcelulóza (E463)  
sodná soľ glykolátu škrobu (typ A)  
mikrokryštalická celulóza (E460)  
maltodextrín  
magnéziumstearát (E572)

#### *Filmotvorná vrstva tablety:*

glycerol (E422)  
hypromelóza (E464)  
makrogol 6 000  
magnéziumstearát (E572)  
oxid titaničitý (E171)

žltý oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

V 10-tabletovom obale z polypropylénu sú tablety stabilné 10 dní po otvorení (dostupné iba pre silu 10 mg/5 mg/5 mg).

V 28-tabletovom obale z polypropylénu sú tablety stabilné 30 dní po otvorení. V 30-tabletovom obale z polypropylénu sú tablety stabilné 30 dní po otvorení.

V 100-tabletovom obale z polyetylénu s vysokou hustotou sú tablety stabilné 100 dní po otvorení.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

PP obal: Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

HDPE obal (všetky sily okrem 40 mg/10 mg/10 mg): Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

HDPE obal (sila 40 mg/10 mg/10 mg): Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Obal udržiavajte dôkladne uzatvorený na ochranu pred vlhkosťou.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

10 filmom obalených tabliet v obale na tablety z polypropylénu uzavretom LDPE zátkou (dostupné len pre silu 10 mg/5 mg/5 mg). Zátka obsahuje vysušadlo. Obal na tablety 10 mg/5 mg/5 mg obsahuje LDPE redukciu.

28 filmom obalených tabliet v obale na tablety z polypropylénu uzavretom LDPE zátkou. Zátka obsahuje vysušadlo. Obal na tablety 10 mg/5 mg/5 mg obsahuje LDPE redukciu.

30 filmom obalených tabliet v obale na tablety z polypropylénu uzavretom LDPE zátkou. Zátka obsahuje vysušadlo. Obal na tablety 10 mg/5 mg/5 mg obsahuje LDPE redukciu.

100 filmom obalených tabliet v obale z polyetylénu s vysokou hustotou s polypropylénovým skrutkovým uzáverom. Skrutkový uzáver obsahuje vysušadlo. Obal na tablety obsahuje kapsuly vysušadla.

Škatuľka s 10, 28, 30, 84 (3 obaly na tablety s 28 tabletami), 90 (3 obaly na tablety s 30 tabletami) alebo 100 filmom obalenými tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.  
ul. Annopol 6B  
03-236 Varšava  
Poľsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg: 58/0390/15-S  
Lipertance 20 mg/5 mg/5 mg: 58/0391/15-S  
Lipertance 20 mg/10 mg/5 mg: 58/0392/15-S  
Lipertance 20 mg/10 mg/10 mg: 58/0393/15-S  
Lipertance 40 mg/10 mg/10 mg: 58/0394/15-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 4. decembra 2015

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2018