

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Липертанс 10 mg/5 mg/5 mg филмирани таблетки  
Липертанс 20 mg/5 mg/5 mg филмирани таблетки  
Липертанс 20 mg/10 mg/5 mg филмирани таблетки  
Липертанс 20 mg/10 mg/10 mg филмирани таблетки  
Липертанс 40 mg/10 mg/10 mg филмирани таблетки

Lipertance 10mg/5mg/5mg film-coated tablets  
Lipertance 20mg/5mg/5mg film-coated tablets  
Lipertance 20mg/10mg/5mg film-coated tablets  
Lipertance 20mg/10mg/10mg film-coated tablets  
Lipertance 40mg/10mg/10mg film-coated tablets

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20150389/90/91/92/93
Разрешение №	63483-7 / 11-09-2023
ВГ/МА/МР	/
Одобрение №	/

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 10,82 mg аторвастатин калциев трихидрат (*atorvastatin calcium trihydrate*), еквивалентни на 10 mg аторвастатин, 5 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*), еквивалентни на 3,40 mg периндоприл и 6,94 mg амлодипин безилат (*amlodipine besilate*), еквивалентни на 5 mg амлодипин.

Една филмирана таблетка съдържа 21,64 mg аторвастатин калциев трихидрат (*atorvastatin calcium trihydrate*), еквивалентни на 20 mg аторвастатин, 5 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*), еквивалентни на 3,40 mg периндоприл и 6,94 mg амлодипин безилат (*amlodipine besilate*), еквивалентни на 5 mg амлодипин.

Една филмирана таблетка съдържа 21,64 mg аторвастатин калциев трихидрат (*atorvastatin calcium trihydrate*), еквивалентни на 20 mg аторвастатин, 10 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*), еквивалентни на 6,79 mg периндоприл и 6,94 mg амлодипин безилат (*amlodipine besilate*), еквивалентни на 5 mg амлодипин.

Една филмирана таблетка съдържа 21,64 mg аторвастатин калциев трихидрат (*atorvastatin calcium trihydrate*), еквивалентни на 20 mg аторвастатин, 10 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*), еквивалентни на 6,79 mg периндоприл и 13,87 mg амлодипин безилат (*amlodipine besilate*), еквивалентни на 10 mg амлодипин.

Една филмирана таблетка съдържа 43,28 mg аторвастатин калциев трихидрат (*atorvastatin calcium trihydrate*), еквивалентни на 40 mg аторвастатин, 10 mg периндоприл аргинин (*perindopril arginine*), еквивалентни на 6,79 mg периндоприл и 13,87 mg амлодипин безилат (*amlodipine besilate*), еквивалентни на 10 mg амлодипин]

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат 27,46 mg (съдържа 26,09 mg лактоза) за Липертанс 10/5/5 mg, 54,92 mg (съдържа 52,17 mg лактоза) за Липертанс 20/5/5 mg, 20/10/5 mg и 20/10/10 mg, и 109,84 mg (съдържа 104,35 mg лактоза) за Липертанс 40/10/10 mg)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Липертанс 10/5/5 mg: Жълта, кръгла филмирана таблетка с диаметър 7 mm, с радиус на изпъкналостта от 25 mm, гравирани от едната страна със символа "1", а от другата страна със символа "1".

Липертанс 20/5/5 mg: Жълта, кръгла филмирана таблетка с диаметър 8,8 mm, с радиус на изпъкналостта от 32 mm, гравирани от едната страна със символа "2", а от другата страна със символа "2".



Липертанс 20/10/5 mg: Жълта, квадратна филмирана таблетка с дължина на страната 9 mm, с радиус на изпъкналостта от 16 mm, гравирани от едната страна със символа "3", а от другата страна със символа "⊠".

Липертанс 20/10/10 mg: Жълта, продълговата филмирана таблетка с дължина 12,7 mm и ширина 6,35 mm, гравирани от едната страна със символа "4", а от другата страна със символа "⊠".

Липертанс 40/10/10 mg: Жълта, продълговата филмирана таблетка с дължина 16 mm и ширина 8 mm, гравирани от едната страна със символа "5", а от другата страна със символа "⊠".

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Липертанс е показан за лечение на есенциална хипертония и/или стабилна коронарна болест на сърцето, свързани с първична хиперхолестеролемия или хиперлипидемия от смесен тип, като заместителна терапия при възрастни пациенти, които вече са адекватно контролирани с аторвастатин, периндоприл и амлодипин, прилагани едновременно в същата дозировка, в каквато са в комбинацията, но като отделни продукти.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Обичайната дозировка е една таблетка веднъж дневно.

Фиксираната дозова комбинация не е подходяща за начално лечение.

При необходимост от промяна на дозировката трябва да се извърши титриране на дозите на отделните компоненти.

*Едновременно прилагане с други лекарствени продукти (вж. точки 4.4 и 4.5)*

При пациенти, приемащи антивирусни средства за лечение на хепатит С елбасвир/гразопревил или ледермовир за профилактика на цитомегаловирусна инфекция едновременно с Липертанс, дозата на аторвастатин в Липертанс не трябва да надвишава 20 mg/ден.

Употребата на Липертанс не се препоръчва при пациенти приемащи ледермовир едновременно с циклоспорин.

*Бъбречно увреждане (вж. точка 4.4)*

Липертанс може да се прилага при пациенти с креатининов клирънс  $\geq 60$  ml/min и не е подходящ за пациенти с креатининов клирънс  $< 60$  ml/min. При тези пациенти се препоръчва индивидуално титриране на дозите на отделните компоненти.

*Пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4 и 5.2)*

Пациентите в старческа възраст могат да бъдат лекувани с Липертанс съобразно бъбречната им функция.

*Чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2)*

Липертанс трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане. Липертанс е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване.

*Педиатрична популация*

Безопасността и ефективността на Липертанс при деца и подрастващи не са установени. Липертанс данни. Поради това, употребата при деца и подрастващи не се препоръчва.

Начин на приложение

Перорално приложение.



Таблетката Липертанс трябва да се приема като еднократна доза, веднъж дневно сутрин преди хранене.

#### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към други АСЕ инхибитори, или към дихидропиридинови производни или статин, или към някое от помощните вещества в този лекарствен продукт, изброени в точка 6.1;
- активна чернодробна болест или постоянно повишени серумни трансминази над 3 пъти над горната граница на нормата с неустановена причина;
- по време на бременност, кърмене и при жени с детороден потенциал, които не използват подходящи контрацептивни мерки (вж. точка 4.6);
- едновременна употреба с антивирусни средства за лечение на хепатит С глекапревир/пибрентасвир;
- тежка хипотония;
- шок (включително кардиогенен шок);
- обструкция на изходния тракт на лявата камера (напр. хипертрофична обструктивна кардиомиопатия и високостепенна аортна стеноза);
- хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт;
- анамнеза за ангиоедем (едем на Quincke), свързана с лечение с АСЕ инхибитори в миналото (вж. точка 4.4);
- наследствен или идиопатичен ангиоедем;
- едновременна употреба с алискирен-съдържащи продукти при пациенти със захарен диабет или бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация (GFR) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (вж. точки 4.5 и 5.1);
- едновременната употреба при лечение със сакубитрил/валсартан, Липертанс не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приема на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.4 и 4.5);
- екстракорпорални лечения, водещи до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности (вж. точка 4.5);
- значима двустранна стеноза на бъбречните артерии или стеноза на бъбречната артерия на единствен функциониращ бъбрек (вж. точка 4.4).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Специалните предупреждения и предпазни мерки, свързани с аторвастатин, периндоприл и амлодипин се отнасят и за Липертанс

##### Чернодробно увреждане:

Поради наличието на компонента аторвастатин в Липертанс, трябва периодично да се извършват функционални чернодробни изследвания. На пациенти, които развият някакви признаци или симптоми, подозрителни за чернодробна дисфункция, трябва да се направят функционални чернодробни изследвания. При пациенти, при които се развие повишено ниво на трансминазите, трябва да се проведе проследяване до отзвучаване на нарушението(ята). При персистиращо повишаване на трансминазите, 3 пъти над горните граници на нормата (ГН), се препоръчва намаляване на дозата на аторвастатин чрез използване на отделните компоненти или спиране на аторвастатина (вж. точка 4.8). При пациентите, които употребяват значително количество алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване, прилагането на Липертанс трябва да става с повишено внимание.

В редки случаи АСЕ инхибиторите са свързани със синдром, който започва като холестатична жълтеница и прогресира до фулминантна чернодробна некроза и (в някои случаи) смърт. Механизмът на този синдром все още е неизвестен. Пациентите, приемащи Липертанс, които развият жълтеница или забележимо повишаване на нивата на чернодробните ензими, трябва да прекратят приема на Липертанс и да получат подходящо медицинско проследяване (вж. точка 4.8).



При пациенти с увредена чернодробна функция полуживотът на амлодипина се удължава и стойностите на AUC са по-високи; липсват установени препоръки за дозиране. При лекувани с Липертанс пациенти с тежко чернодробно увреждане може да се наложи бавно титриране на дозата и внимателно мониториране.

Като се има предвид ефекта на аторвастатин, периндоприл и амлодипин, Липертанс е противопоказан при пациенти с активна чернодробна болест или постоянно повишени серумни трансминази, надвишаващи 3 пъти горната граница на нормата с неустановена причина. При пациенти с чернодробно увреждане и при пациенти, които употребяват значително количество алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване, прилагането на Липертанс трябва да става с повишено внимание. При необходимост от промяна на дозировката трябва да се извърши титриране на дозите на отделните компоненти.

#### Ефекти върху скелетната мускулатура:

Аторвастатинът, подобно на другите инхибитори на HMG-CoA редуктазата, може в редки случаи да засегне скелетната мускулатура и да причини миалгия, миозит и миопатия, които могат да прогресират до рабдомиолиза - потенциално животозастрашаващо състояние, което се характеризира с подчертано повишени нива на креатин киназата (КК) (> 10 пъти ГН), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат да доведат до бъбречна недостатъчност.

В много редки случаи се съобщава за имуно-медирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време на лечение или след лечение с някои статини. Клинично ИМНМ се характеризира с пароксизмална мускулна слабост и повишени нива на серумната креатин киназа, които се задържат въпреки спиране на лечението със статини, положително анти-HMG CoA редуктазно антитяло и подобрене с имunosупресивни средства.

#### *Измерване на креатин киназата:*

Креатин киназата (КК) не трябва да се измерва след тежки физически натоварвания или при каквито и да било вероятни алтернативни причини за повишаване на КК, тъй като това води до затруднено интерпретиране. Ако нивата на КК са значително повишени на изходното ниво (> 5 пъти над ГН), нивата трябва да се измерят отново 5-7 дни по-късно за потвърждаване на резултатите.

#### Преди лечението:

Аторвастатин трябва да се предписва с повишено внимание на пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза. При следните случаи, нивата на КК трябва да се измерят преди започването на лечение със статин:

- Бъбречни нарушения
- Хипотиреозидизъм
- Лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни нарушения
- Анамнеза за мускулна токсичност със статин или фибрат
- Анамнеза за чернодробно заболяване и/или в случаи, в които се консумират значителни количества алкохол
- При пациенти в старческа възраст (над 70 години), необходимостта от подобни измервания трябва да се прецени в зависимост от наличието на други предразполагащи фактори за рабдомиолиза
- Случаи, при които може да се появи повишаване на плазмените нива, като например взаимодействия (вж. точка 4.5) и специални популации, включващи генетични подпопулации (вж. точка 5.2).

В такива случаи, риска от лечението трябва да се оцени в зависимост от възможната полза от него, като се препоръчва клинично проследяване.

Ако нивата на КК са значително повишени (> 5 пъти ГН) в началото, лечението не трябва да се започва.

По време на лечение:



- Пациентите трябва да бъдат инструктирани незабавно да съобщават за мускулни болки, крампи или слабост, особено ако са съпроводени с общо неразположение или повишена температура.
- При поява на такива симптоми по време на лечение с Липертанс на пациентите трябва да се измерят нивата на КК. Ако се установи, че нивата са значително повишени ( $> 5$  пъти над ГГН), лечението трябва да бъде спряно.
- Ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт, дори нивата на КК да са повишени до  $\leq 5$  x ГГТ, трябва да се обмисли прекратяване на лечението.
- Ако симптомите отзвучат и нивата на КК се възстановят до нормата, тогава може да се мисли за повторно започване на лечението с аторвастатин или за включване на алтернативен статин в най-ниска доза и при внимателно мониториране.
- Липертанс трябва да бъде спрян незабавно при поява на клинично значимо повишаване на нивата на КК ( $> 10$  x ГГН), или ако се диагностицира или подозира наличието на рабдомиолиза.

*Едновременно лечение с други лекарствени продукти:*

Поради наличието на аторвастатин като компонент, рискът от рабдомиолиза се повишава при едновременно прилагане на Липертанс с определени лекарствени продукти, които могат да повишават плазмените концентрации на аторвастатин, като например мощните инхибитори на СYP3A4 или транспортните протеини (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол летермовир и HIV протеазни инхибитори, включващи ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, типранавир/ритонавир и т.н.). Рискът от миопатия може да се повиши при едновременна употреба на гемфиброзил и други производни на фибратната киселина, антивирусни средства за лечение на хепатит С (HCV) (боцепревил, телапревил, елбасвир/гразопревил, ледипасвир/софосбувир), еритромицин, ниацин или езетимиб, . При възможност вместо тези лекарствени продукти трябва да се обмислят алтернативни (невзаимодействащи) терапии.

В случаите когато се налага едновременно прилагане на тези лекарствени продукти с Липертанс, трябва внимателно да се преценят ползите и рисковете от едновременното лечение. При пациенти, които получават лекарствени продукти, повишаващи плазмените концентрации на аторвастатин, се препоръчва по-ниска максимална доза на аторвастатин, следователно трябва да се обмисли титриране към по-ниска доза на отделните компоненти. В допълнение, в случаи на мощни инхибитори на СYP3A4 трябва да се обмисли по-ниска начална доза на аторвастатин и подходящо клинично мониториране на въпросните пациенти (вж. точка 4.5).

Поради съдържанието на аторвастатин, Липертанс не трябва да се приема едновременно със системни лекарствени продукти съдържащи фузидиева киселина или в рамките на 7 дни от спирането на лечението с тях. При пациенти, при които употребата на системна фузидиева киселина се счита за крайно необходимо, лечението със статин трябва да се прекрати докато трае лечението с фузидиева киселина. Има съобщения за рабдомиолиза (включително няколко фатални) при пациенти, приемащи фузидинова киселина и статини в комбинация (вж. точка 4.5). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно лекарски съвет ако получат симптоми на мускулна слабост, болка или чувствителност. Лечението със статин може да се възобнови седем дни след последната доза фузидиева киселина.

В изключителни случаи, при които е необходимо продължителен прием на системна фузидиева киселина, напр. за лечението на тежки инфекции, необходимостта от едновременен прием на Липертанс и фузидиева киселина трябва да се преценява поотделно за всеки един случай и при строго лекарско наблюдение.

Миастения гравис, очна миастения:

Докладвани са няколко случая, в които статините индуцират нова или влошават вече съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Липертанс трябва да се преустанови в случай на влошаване на симптомите. Съобщава се за рецидиви, когато същият или различен статин е бил (повторно) приложен.

Интерстициална белодробна болест:



При някои статини в изключително редки случаи се съобщава за интерстициална белодробна болест, особено при дългосрочно лечение (вж. точка 4.8). Клиничните прояви може да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото здравословно състояние (умора, загуба на тегло и повишена температура). Ако се подозира се, че даден пациент е развил интерстициална белодробна болест, лечението с Липертанс трябва да се спре.

#### Захарен диабет:

Някои доказателства сочат, че статините, като клас съединения, повишават кръвната глюкоза и при някои пациенти с висок риск от бъдещ диабет може да предизвикат такова ниво на хипергликемия, при което е подходящо прилагане на формално антидиабетно лечение. Този риск обаче се надвишава от намаляването на съдовия риск под действието на статините и поради това не би следвало да е причина за спиране на лечението с Липертанс. Пациентите с такъв риск (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, повишени триглицериди, хипертония) трябва да бъдат мониторираны както клинично, така и биохимично съгласно националните указания, когато се лекуват с Липертанс.

При пациентите с диабет, лекувани с перорални противодиабетни средства или инсулин, трябва внимателно да се наблюдава гликемичният контрол през първия месец от лечението с лекарства, съдържащи ACE инхибитори, като например Липертанс (вж. точка 4.5).

#### Сърдечна недостатъчност:

При пациентите със сърдечна недостатъчност прилагането на Липертанс трябва да става с повишено внимание. В дългосрочно, плацебо-контролирано клинично проучване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA) съобщаваната честота на белодробен оток е била по-висока в групата, лекувана с амлодипин в сравнение с групата, лекувана с плацебо (вж. точка 5.1). Лекарствени продукти, съдържащи калциеви антагонисти, включително амлодипин, трябва да се използват предпазливо при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като те могат да повишат риска от бъдещи сърдечносъдови инциденти и смъртност.

#### Хипотония:

ACE инхибиторите като периндоприл може да причинят понижаване на кръвното налягане. При пациенти с неусложнена хипертония рядко се наблюдава симптоматична хипотония, която е вероятно да възникне при хиповолемични пациенти, например вследствие на диуретично лечение, диета с ограничен прием на сол, диализа, диария или повръщане, или при такива с тежка ренин-зависима хипертония (вж. точки 4.5 и 4.8). При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност с или без свързана бъбречна недостатъчност, е наблюдавана симптоматична хипотония. Вероятността това да се случи е по-голяма при пациенти с по-тежка степен на сърдечна недостатъчност, което съответства на използването на по-високи дози от бримкови-диуретици, хипонатриемия или нарушение на бъбречната функция. При пациенти с повишен риск от симптоматична хипотония е необходимо внимателно наблюдение при започване на лечението и при корекция на дозата (вж. точка 4.8). Подобни съображения са в сила и за пациентите, които страдат от исхемично сърдечно или мозъчносъдово заболяване, при които прекомерното понижаване на кръвното налягане може да причини миокарден инфаркт или мозъчносъдов инцидент.

При възникване на хипотония пациентът трябва да се постави в легнало положение по гръб и ако е необходимо да получи интравенозна инфузия с разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Преходният хипотоничен отговор не е противопоказание за по-нататъшни дози, които обикновено могат да се прилагат без затруднения, след като кръвното налягане се повиши след увеличаване на обема.

При някои пациенти с конгестивна (застойна) сърдечна недостатъчност с нормално или ниско кръвно налягане може да настъпи допълнителното понижаване на системното кръвно налягане под действието на периндоприл. Този ефект е очакван и обикновено не е причина за спиране на лечението. Ако хипотонията стане симптоматична, може да е необходимо намаляване на дозата или прекратяване на лечението с Липертанс.

#### Аортна стеноза и стеноза на митралната клапа:

Както и при останалите лекарства, съдържащи ACE инхибитор, като периндоприл, при пациенти със стеноза на митралната клапа или клинично значима, но не високостепенна аортна стеноза, Липертанс



трябва да се прилага с повишено внимание. Употребата на Липертанс е противопоказана при пациенти с тежка обструкция на изходния тракт на лявата камера (вж. точка 4.3).

**Бъбречна трансплантация:**

Липсва опит от прилагането на периндоприл аргинин при пациенти със скорошна бъбречна трансплантация.

**Реноваскуларна хипертония:**

При пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при един функциониращ бъбрек, лекувани с АСЕ инхибитори, съществува повишен риск от хипотония и бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3). Лечението с диуретици може да стане допринасящ фактор. Загубата на бъбречна функция може да настъпи при минимални изменения в серумния креатинин дори при пациенти с едностранна стеноза на бъбречната артерия.

**Нарушена бъбречна функция:**

Липертанс може да се прилага при пациенти с креатининов клирънс  $\geq 60$  ml/min и не е подходящ за пациенти с креатининов клирънс  $< 60$  ml/min (умерено до тежко бъбречно увреждане). При тези пациенти се препоръчва индивидуално титриране на дозите на отделните компоненти. Обичайното медицинско наблюдение на нивата на калия и креатинина е част от нормалната медицинска практика при пациенти с бъбречно нарушение (вж. точка 4.8).

При пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност хипотонията след започване на лечението с АСЕ инхибитори като периндоприл може да доведе до някои допълнителни нарушения на бъбречната функция. В тези случаи се съобщава за остра бъбречна недостатъчност, обикновено обратима.

При някои пациенти с двустранна стеноза на бъбречната артерия или стеноза на артерията при един функциониращ бъбрек, лекувани с АСЕ инхибитори, се наблюдава увеличение на уреята в кръвта и серумния креатинин, което обикновено е обратимо при спиране на лечението. Това е особено вероятно при пациенти с бъбречна недостатъчност. Ако е налице и реноваскуларна хипертония, съществува повишен риск от тежка хипотония и бъбречна недостатъчност.

Някои хипертонични пациенти без видимо предишно съществуващо бъбречно съдово заболяване са развили повишаване на кръвната урея и на серумния креатинин – обикновено слабо и преходно – особено когато периндоприл е бил прилаган едновременно с диуретик. Това е по-вероятно да възникне при пациенти с вече съществуващо бъбречно увреждане. Може да се наложи намаляване на дозата и/или спирането на диуретика и/или на Липертанс.

При пациенти с бъбречна недостатъчност амлодипин може да се използва в нормални дози. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със степента на бъбречно увреждане. Амлодипин не подлежи на диализа.

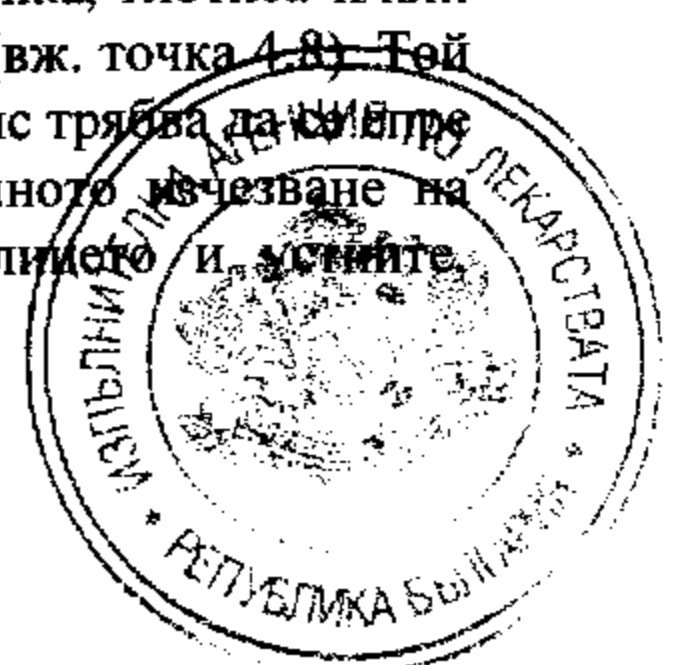
Ефектите от комбинацията с Липертанс не са проучвани при пациенти с бъбречно увреждане. Дозата на Липертанс трябва да е съобразена с препоръките за дозиране на отделните компоненти, приемани поотделно.

**Пациенти на хемодиализа:**

За анафилактични реакции се съобщава при пациенти, подложени на диализа с високодебитни мембрани и лекувани едновременно с АСЕ инхибитор. При тези пациенти трябва да се обмисли използване на друг тип диализни мембрани или на антихипертонично средство от друг клас.

**Свръхчувствителност/ангиоедем:**

Рядко се съобщава за ангиоедем на лицето, крайниците, устните, лигавиците, езика, глотиса и/или ларинкса при пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл (вж. точка 4.8). Той може да се появи във всеки момент в хода на лечението. В такива случаи Липертанс трябва да се спира незабавно и да се започне подходящо наблюдение, което да продължи до пълното изчезване на симптомите. В случаите, в които подуването е ограничено и засяга само лицето и устните,





състоянието преминава обикновено без лечение, въпреки че за облекчаване на симптомите е от полза приемането на антихистамини.

Ангиоедем, свързан с оток на ларинкса, може да бъде фатален. Когато е засегнат езикът, глотисът или ларинксът, което може да причини запушване на дихателните пътища, трябва незабавно да се приложи спешно лечение. Това може да включва прилагане на адреналин и/или поддържане на дихателните пътища на пациента. Пациентът трябва да остане под пряко лекарско наблюдение до пълно и окончателно преминаване на симптомите.

Пациенти с анамнеза за ангиоедем, който не е свързан с лечение с АСЕ инхибитори, може да са изложени на повишен риск от ангиоедем при приемане на Липертанс (вж. точка 4.3).

При пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, в редки случаи се съобщава за интестинален ангиоедем. Оплакванията при тези пациенти включват болки в корема (със или без гадене и повръщане); в някои случаи не е установен предшестваш ангиоедем на лицето и нивата на С-1 естеразата са били нормални. Този вид ангиоедем е бил диагностициран чрез процедури, които включват СТ или ултразвуково изследване на корема, или при хирургична операция, като симптомите са отзвучали след спиране на приема на АСЕ инхибитора. Интестиналният ангиоедем трябва да се включи в диференциалната диагноза при пациенти, приемащи Липертанс, които се оплакват от коремни болки.

Комбинирането на периндоприл със сакубитрил/валсартан е противопоказано поради увеличен риск от ангиоедем (вж. точка 4.3). Лечение със сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза от лечението с периндоприл. Ако лечението със сакубитрил/валсартан е прекратено, лечението с периндоприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приемането на последната доза сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.5). Едновременната употреба на АСЕ инхибитори с NER инхибитори (напр. рацекадотрил), mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) може да доведе до повишен риск от ангиоедем (напр. подуване на дихателните пътища или езика, със или без нарушено дишане) (вж. точка 4.5). Трябва да се подхожда с повишено внимание когато се започва рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) при пациент, който вече приема АСЕ инхибитор.

#### Анафилактоидни реакции по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL-афереза):

В редки случаи пациенти, приемащи АСЕ инхибитори по време на афереза на липопротеини с ниска плътност (LDL-афереза) с декстранов сулфат, са получавали животозастрашаващи анафилактоидни реакции. Такива реакции са били избягвани чрез временно спиране на лечението с АСЕ инхибитора преди всяка афереза.

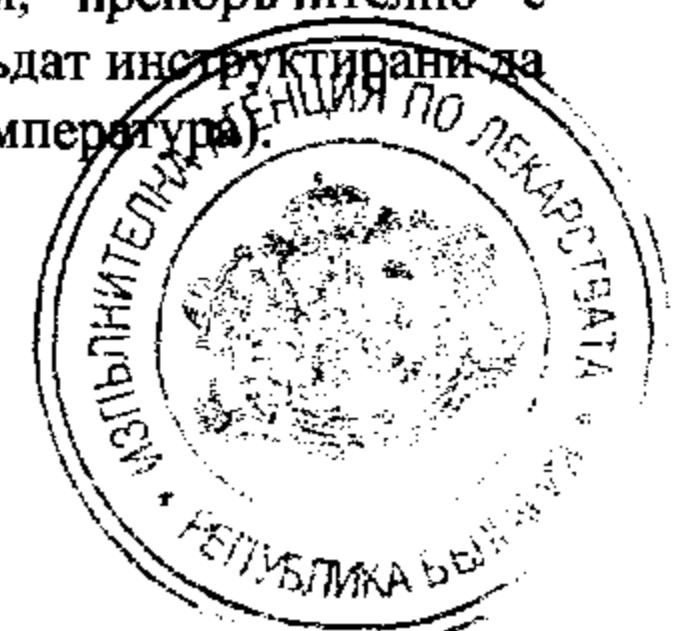
#### Анафилактоидни реакции по време на десензибилизация:

Пациенти, приемащи лекарства, съдържащи АСЕ инхибитори, като Липертанс, по време на десензитизиращо лечение (напр. с отрова от хименоптера), са получавали анафилактоидни реакции. При същите пациенти тези реакции са били предотвратявани чрез временното спиране на АСЕ инхибиторите, но са се появявали отново при непреднамерено повторно прилагане.

#### Неутропения/агранулоцитоза/тромбоцитопения/анемия:

При пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, се съобщава за неутропения/агранулоцитоза, тромбоцитопения и анемия. При пациенти с нормална бъбречна функция и без други усложняващи фактори, рядко се наблюдава неутропения. Необходимо е изключително голямо внимание при прилагане на Липертанс при пациенти с колагенно съдови заболявания, имunosупресивно лечение с алопуринол или прокаинамид или комбинация от подобни усложняващи фактори, особено ако е налице и предходно съществуващо нарушение на бъбречната функция. При тези пациенти понякога се развиват сериозни инфекции, които в някои отделни случаи не са се повлиявали от интензивна антибиотична терапия. Ако Липертанс се прилага при такива пациенти, препоръчително е периодично да се проследява броят на белите кръвни клетки и пациентите да бъдат инструктирани да съобщават за всякакви признаци на инфекция (напр. болки в гърлото, висока температура).

#### Раса:



АСЕ инхибиторите причиняват по-висока честота на ангиоедем при чернокожи пациенти, отколкото при останалите.

Липертанс, който съдържа АСЕ инхибитора периндоприл, може да е по-слабо ефективен за понижаване на кръвното налягане при чернокожи хора, отколкото при останалите, вероятно поради по-голямата честота на нискоренинови състояния в популацията на чернокожите хипертоници.

#### Кашлица:

Съобщава се за кашлица при употребата на АСЕ инхибитори. Характерно е, че кашлицата е непродуктивна, упорита и преминава след спиране на лечението. Причинената от АСЕ инхибитори кашлица трябва да се включи в диференциалната диагноза на кашлица при пациенти, лекувани с Липертанс.

#### Хирургични операции/анестезия:

При пациентите, подложени на тежка хирургична операция или анестезия с вещества, причиняващи хипотония, Липертанс може да блокира образуването на ангиотензин II в резултат на компенсаторно освобождаване на ренин. Лечението трябва да се спре един ден преди операцията. Ако възникне хипотония, за която се смята, че е породена от този механизъм, може да бъде коригирана чрез увеличаване на обема.

#### Хиперкалиемия:

Наблюдавано е повишаване на серумните нива на калия при някои пациенти, лекувани с АСЕ инхибитори, включително периндоприл. АСЕ инхибиторите могат да предизвикат хиперкалиемия, тъй като инхибират освобождаването на алдостерон. Обикновено ефекта не е значим при пациенти с нормална бъбречна функция. Рисковите фактори за развитие на хипокалиемия включват бъбречна недостатъчност, влошаване на бъбречната функция, възраст (> 70 години), захарен диабет, интеркурентни събития, в частност дехидратация, остра сърдечна декомпенсация, метаболитна ацидоза и едновременна употреба на калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, еплеренон, триамтерен или амилорид), калиеви добавки или калий-съдържащи заместители на готварската сол; или такива пациенти, които приемат други медикаменти, свързани с повишаването на серумния калий (напр. хепарин, ко-тримаксазол, известен още като тиметоприм/сулфаметоксазол) и особено антагонисти на алдостерона или ангиотензин рецепторни блокери. При пациенти с увредена бъбречна функция употребата на калиеви добавки, калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи заместители на готварската сол може да доведе до значително повишаване на серумния калий. Хиперкалиемията може да причини сериозни, понякога фатални аритмии. Калий съхраняващите диуретици и ангиотензин рецепторните блокери трябва да се използват с внимание при пациенти, приемащи АСЕ инхибитори, и серумния калий и бъбречната функция трябва да се наблюдават. Ако съвместното прилагане на посочените по-горе средства заедно с Липертанс е било преценено за уместно, те трябва да се използват внимателно при често мониториране на серумния калий (вж. точка 4.5).

#### Комбинация с литий:

Комбинацията на литий с медикаменти, съдържащи периндоприл, като Липертанс, не се препоръчва (вж. точка 4.5).

#### Двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS)

Има доказателства, че едновременната употреба на АСЕ инхибитори с ангиотензин II рецепторни блокери или с алискирен увеличава риска от хипотония, хиперкалиемия и намалена бъбречна функция (включително остра бъбречна недостатъчност). Затова не се препоръчва двойно блокиране на RAAS чрез комбинация от АСЕ инхибитори с ангиотензин II рецепторни блокери или с алискирен (вж. точки 4.5 и 5.1).

Ако се прецени, че лечението с двойно блокиране е абсолютно необходимо, то трябва да се извършва само под наблюдение от специалист и да включва често и внимателно проследяване на бъбречната функция, електролитите и кръвното налягане.



При пациенти с диабетна нефропатия не трябва да се използват едновременно ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери.

Първичен алдостеронизъм:

Пациенти с първичен хипералдостеронизъм като цяло не се влияят от лечение с антихипертензивни лекарства, действащи чрез инхибиране на системата ренин-ангиотензин. Поради това употребата на това лекарство не се препоръчва.

Помощни вещества:

Поради наличието на лактоза, пациентите с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или обща лактазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

Ниво на натрия

Липертанс съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за една таблетка, което по същество означава, че не съдържа натрий.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Клиничните изпитвания показват, че двойното блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS) чрез комбинирана употреба на ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери или алискирен е свързана с по-висока честота на нежелани събития като хипотония, хиперкалиемия и намаляване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност), отколкото използването само на едно средство с действие върху RAAS (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.1).

Не са провеждани проучвания за взаимодействията на Липертанс с други лекарства, въпреки че са проведени проучвания с аторвастатин, периндоприл и амлодипин. Резултатите от тези проучвания са представени по-долу.

*Лекарства, повишаващи риска от ангиоедем*

Едновременната употреба на ACE инхибитори със сакубитрил/валсартан е противопоказана, тъй като това повишава риска от ангиоедем (вж. точки 4.3 и 4.4). Сакубитрил/валсартан не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа от приема на последната доза от терапията с периндоприл. Лечение с периндоприл не трябва да се започва преди да са изминали 36 часа след приема на последната доза от сакубитрил/валсартан (вж. точки 4.3 и 4.4).

Едновременната употреба на ACE инхибитори с рацекадотрил, mTOR инхибитори (напр. сиролимус, еверолимус, темсиролимус) и глиптини (напр. линаглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин) може да доведе до повишен риск от ангиоедем (вж. точка 4.4).

*Лекарства, индуциращи хиперкалиемия:*

Въпреки, че серумния калий обикновено остава в нормални граници, хиперкалиемия може да се появи при някои пациенти, лекувани с Липертанс. Някои лекарства или терапевтични класове могат да повишат честотата на поява на хиперкалиемия: алискирен, калиеви соли, калий-съхраняващи диуретици (напр. спиронолактон, триамтерен или амилорид), ACE инхибитори, ангиотензин II рецепторни блокери, НСПВС, хепарини, имуносупресивни средства като циклоспорин или такролимус, триметоприм и котримоксазол (триметоприм/сулфаметоксазол), тъй като е известно, че триметоприм действа като калий съхраняващ диуретик като амилорид. Комбинацията с тези лекарства повишава риска от хиперкалиемия. Поради това, комбинирането на Липертанс с гореспоменатите лекарства не се препоръчва. Ако е предписана едновременна употреба, трябва да се подхожда с внимание и с често проследяване на серумния калий.



Едновременната им употреба е противопоказана (вж. точка 4.3):

Компонент	Известно взаимодействие с продукта	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
Периндоприл	Алискирен	Едновременното лечение с Липертанс и алискирен е противопоказано при пациенти със захарен диабет или нарушена бъбречна функция ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), поради риск от хиперкалиемия, влошаване на бъбречната функция и повишаване на сърдечносъдовата болестност и смъртност.
Екстракорпорални лечения		Екстракорпорални лечения, водещо до контакт на кръвта с отрицателно заредени повърхности, като например диализа или хемофилтрация с определени високопропускливи мембрани (напр. полиакрилонитрилни мембрани) и афереза на липопротеини с ниска плътност с декстранов сулфат, поради повишен риск от тежки анафилактични реакции (вж. точка 4.3). При необходимост от подобно лечение трябва да се обмисли използване на друг тип диализни мембрани или на антихипертензивно средство от друг клас.
Аторвастатин	Глекапревир/пибрентасвир	Едновременното лечение с Липертанс е противопоказано поради повишен риск от миопатия.

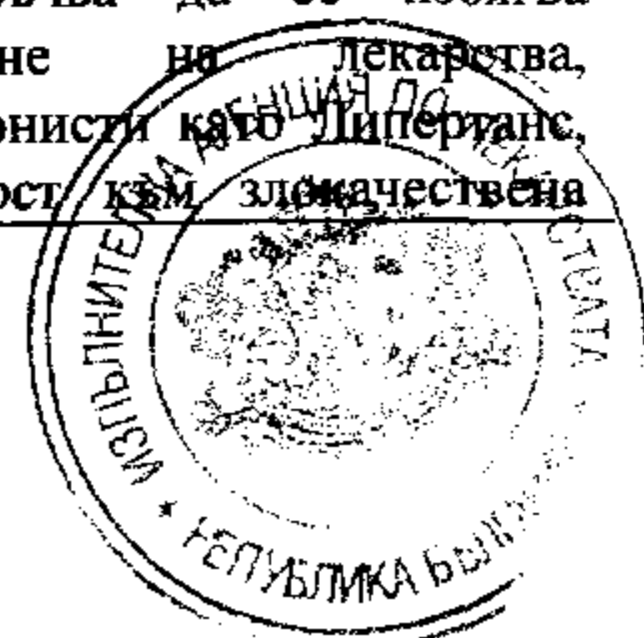


Едновременната употреба не е препоръчителна (вж. точка 4.4):

Компонент	Известно взаимодействие с продукта	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
Аторвастатин	Мощни СУРЗА4 инхибитори	<p>Аторвастатин се метаболизира от цитохром Р450 3А4 (СУРЗА4) и е субстрат на чернодробните транспортери и на полипептидите, транспортиращи органични аниони (organic anion-transporting polypeptide 1В1, (OATP1В1) и 1В3 (OATP1В3). Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1В1. Установено е също така, че аторвастатин е субстрат на ефлуксните транспортери на Р-гликопротеин (Р-gp) и на протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast cancer resistance protein, BCRP), които може да ограничат чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин (вж.точка 5.2). Едновременното прилагане на лекарствени продукти, които са инхибитори на СУРЗА4 или на транспортните протеини, може да доведе до повишени плазмени концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът може да се повиши при едновременно прилагане на аторвастатин с други лекарствени продукти, които имат потенциал да индуцират миопатия, като производни на фибратната киселина и ецетимиб (вж. точка 4.4).</p> <p>Установено е, че мощните инхибитори на СУРЗА4 водят до изразено повишаване на концентрациите на аторвастатин. Едновременното прилагане на мощни инхибитори на СУРЗА4 (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делапирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, някои антивирусни лекарства, използвани за лечението на HCV (напр. елбасвир/гразопревир) и HIV протеазни инхибитори, включващи ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, и т.н.) заедно с Липертанс трябва да се избягва, ако е възможно. В случаи, при които не може да се избегне съвместно прилагане на посочените лекарствени продукти с Липертанс, трябва да се обмисли по-ниска доза на аторвастатин в Липертанс и се препоръчва подходящо клинично мониториране на въпросните пациенти (вж. Таблица 1).</p>
Периндоприл	Алискирен	При пациенти, които нямат диабет нито нарушена бъбречна функция, едновременното лечение с Липертанс и алискирен не се препоръчва.



Компонент	Известно взаимодействие с продукта	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
	Едновременно лечение с АСЕ инхибитори и ангиотензин рецепторни блокери	В литературата има съобщения, че при пациенти с установена атеросклеротична болест, сърдечна недостатъчност или диабет с крайно органно увреждане едновременното лечение с АСЕ инхибитор като периндоприл в Липертанс и ангиотензин рецепторен блокер, е свързано с повишена честота на хипотония, синкоп, хиперкалиемия и влошаване на бъбречната функция (включително остра бъбречна недостатъчност) в сравнение със самостоятелното прилагане на един лекарствен продукт, повлияващ системата ренин-ангиотензин-алдостерон. Двойното блокиране (напр. чрез комбиниране на АСЕ инхибитор с ангиотензин II рецепторен блокер) трябва да се ограничи само до индивидуално определени случаи при внимателно мониториране на бъбречната функция, нивата на калия и кръвното налягане.
	Естрамустин	Риск от повишаване на нежеланите лекарствени реакции като ангионевротичен оток (ангиоедем).
	Литий	Съобщава се за обратимо повишаване на серумната концентрация и токсичността на лития при едновременно прилагане на литий с АСЕ инхибитори. Прилагането на Липертанс с литий не се препоръчва, но ако комбинацията е необходима, трябва да се провежда внимателно мониториране на серумните нива на лития (вж. точка 4.4).
	Калий-съхраняващи диуретици (напр. триамтерен, амилорид, еплеренон, спиронолактон), калиеви соли	Известно е, че посочените лекарства индуцират хиперкалиемия (потенциално фатална), особено съвместно с увредена бъбречна функция (адитивни хиперкалиемични ефекти). Комбинацията на Липертанс с горепосочените лекарства не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако въпреки това съществуват показания за съвместното прилагане, медикаментите трябва да се използват внимателно и при често наблюдение на серумния калий и креатинин.
Амлодипин	Дантролен (инфузия)	При животни са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечносъдов колапс във връзка с хиперкалиемия след прилагане на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риска от хиперкалиемия се препоръчва да се избягва едновременното прилагане на лекарства, съдържащи калциеви антагонисти като Липертанс, при пациенти със склонност към злокачествена



Компонент	Известно взаимодействие с продукта	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
Аторвастатин/ амлодипин	Грейпфрут или сок от грейпфрут	<p>хипертермия и при цялостното лечение на злокачествената хипертермия.</p> <p>Едновременното прилагане на големи количества от сок от грейпфрут и аторвастатин не се препоръчва (вж. Таблица 1).</p> <p>Прилагането на Липертанс, който съдържа амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и това да доведе до засилване на ефектите на намаляване на кръвното налягане.</p>



Едновременна употреба, която изисква специално внимание:

Компонент	Известно взаимодействие с продукта	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
Аторвастатин	Умерени инхибитори на CYP3A4:	Умерените инхибитори на CYP3A4 (напр. еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) може да доведат до повишаване на плазмените концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1). Повишен риск от миопатия е наблюдаван при употреба на еритромицин в комбинация със статини. Не са провеждани проучвания върху взаимодействия за оценка на ефекта на амиодарон или верапамил върху аторвастатин. Известно е, че и амиодаронът, и верапамилът инхибират активността на CYP3A4 и съвместното прилагане с аторвастатин може да има за резултат повишена експозиция на аторвастатин. Поради това, трябва да се обмисли по-ниска максимална доза на аторвастатиновия компонент в Липертанс и се препоръчва подходящо клинично мониториране на пациенти, при които се използва едновременно с умерени инхибитори на CYP3A4. Подходящото клинично мониториране се препоръчва след започване на лечението или след корекция на дозата на инхибитора.
	CYP3A4 индуктори	Едновременното прилагане на аторвастатин с индуктори на цитохром P450 3A (напр. ефавиренц, рифампицин, жълт кантарион) може да доведе до променливи намалявания на плазмените концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1). Поради механизма на двойно взаимодействие с рифампицин (индукция на цитохром P450 3A и инхибиране на хепатоцитния поеман транспортер OATP1B1) се препоръчва едновременно съвместно прилагане на Липертанс с рифампицин, тъй като закъснение в прилагане на аторвастатин спрямо прилагането на рифампицин е свързано със статистически значимо намаляване на плазмените концентрации на аторвастатин. Ефектът на рифампицин върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите обаче е неизвестен и в случай на невъзможност да се избегне едновременното прилагане, пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани по отношение на ефикасността.





Компонент	Известно взаимодействие с продукта	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
	Дигоксин	При едновременно прилагане на многократни дози от дигоксин и 10 mg аторвастатин се установява леко повишаване на стационарната концентрация на дигоксина (вж. Таблица 2). Пациентите, приемащи дигоксин, трябва да бъдат мониторираны по подходящ начин.
	Езетимиб	Самостоятелната употребата на езетимиб е свързана с мускулни събития, включително рабдомиолиза. Рискът от такива събития може следователно да се повиши при едновременна употреба на езетимиб и Липертанс. При тези пациенти се препоръчва подходящото клинично мониториране.
	Фузидиева киселина	Рискът от миопатия включително рабдомиолиза може да се повиши при едновременната употреба на системна фузидиева киселина със статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е фармакодинамично или фармакокинетично или двете) все още не е известен. Има съобщения за рабдомиолиза (включително някои фатални) при пациенти приемащи тази комбинация. Ако лечението със системна фузидиева киселина е необходимо, лечението с Липертанс трябва да се прекрати докато трае лечението с фузидиева киселина (вж.точка 4.4).
	Гемфиброзил/производни на фибратната киселина	Самостоятелната употребата на фибрати в някои случаи е свързана със засягащи мускулите събития, включително рабдомиолиза (вж. Таблица 1). Рискът от такива събития може да се повиши при едновременна употреба на производни на фибратната киселина с аторвастатин. В случай на невъзможност да се избегне едновременното прилагане трябва да се използва Липертанс с най-ниската доза аторвастатин, която е достатъчна за постигане на терапевтичните цели, и пациентите трябва да бъдат проследявани по подходящ начин вж. точка 4.4).



Компонент	Известно взаимодействие с продукта	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
Инхибитори на транспортерите		<p>Инхибиторите на транспортните протеини (напр. циклоспорин, летермовир) могат да повишат системната експозиция на аторвастатин (вж. Таблица 1). Ефектът от инхибиране на чернодробните поемащи транспортери върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите обаче е неизвестен. В случай на невъзможност да се избегне едновременното прилагане се препоръчват намаляване на дозата и клинично проследяване по отношение на ефикасността.</p> <p>Употребата на Липертанс не се препоръчва при пациенти приемащи летермовир едновременно с циклоспорин (вж.точка 4.4)</p>
Варфарин		<p>В условията на клинични проучвания върху пациенти, които получават хронично варфарин, едновременното прилагане на аторвастатин 80 mg дневно заедно с варфарин причинява леко намаляване с около 1,7 секунди на протромбиновото време през първите 4 дни от началото на прилагане, но то се връща в границите на нормата до 15 дни след започване на лечението с аторвастатин. Въпреки много редките случаи на съобщения за клинично значими взаимодействия с антикоагуланти при пациенти, които приемат кумаринови антикоагуланти, протромбиновото време трябва да се определи преди започване на лечението с Липертанс и след това да се следи достатъчно често в ранните етапи на лечението, за да се гарантира, че няма да настъпят значими промени в протромбиновото време. След като се документира, че протромбиновото време е стабилно, мониторирането на протромбиновото време може да става през интервалите, които обичайно се препоръчват при пациенти на лечение с кумаринови антикоагуланти. При промяна на дозата или спиране на аторвастатин като компонент в Липертанс трябва да се повтори същата процедура. Лечението с аторвастатин не е свързано с кръвоизливи или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.</p>



Компонент	Известно взаимодействие с продукта	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
Периндоприл	Противодиабетни средства (инсулин, перорални хипогликемични средства)	Епидемиологичните проучвания предполагат, че едновременното прилагане на АСЕ инхибитори и противодиабетни средства (инсулин, перорални хипогликемични средства) може да доведе до засилване ефекта на намаляване на глюкозата в кръвта и риск от хипогликемия. Настъпването на това явление е по-вероятно през първите седмици от комбинираното лечение и при пациенти с увредена бъбречна функция. През първия месец от лечението е необходимо внимателно да се наблюдава гликемичният контрол.
	Баклофен	Повишен антихипертоничен ефект. Наблюдавайте кръвното налягане и при необходимост коригирайте дозата на антихипертоничния медикамент.
	Нестероидни противовъзпалителни лекарствени средства (НСПВС) (включително ацетилсалицилова киселина $\geq 3$ g/ден)	При едновременно прилагане на АСЕ инхибитори с нестероидни противовъзпалителни лекарства (напр. ацетилсалицилова киселина в противовъзпалителна схема на дозиране, инхибитори на COX-2 и неселективни НСПВС) може да настъпи отслабване на антихипертоничния ефект. Едновременното прилагане на АСЕ инхибитори и НСПВС може да доведе до повишен риск от влошаване на бъбречната функция, включително възможност от остра бъбречна недостатъчност и повишаване на нивата на серумния калий, особено при пациенти с вече съществуваща намалена бъбречната функция. Комбинацията от Липертанс и НСПВС трябва да се прилага внимателно, особено при хора в старческа възраст. Пациентите трябва да бъдат адекватно хидратирани и трябва да се помисли за наблюдение на бъбречната функция след започване на едновременното лечение, а след това – периодично.



Компонент	Известно взаимодействие с продукта	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
Амлодипин	CYP3A4 инхибитори	<p>Едновременната употреба на амлодипин и CYP3A4 инхибитори със силно или умерено действие (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значително повишаване на експозицията на амлодипин. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в старческа възраст. Може да се наложи клинично проследяване и корекция на дозата.</p> <p>Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, приемащи едновременно кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се внимателно проследяване на пациентите, когато амлодипин се приема едновременно с кларитромицин.</p>
	CYP3A4 индуктори	<p>При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се наблюдава и да се обмисли промяна на дозата както по време, така и след едновременното лечение особено със силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион)</p>



Едновременна употреба, която трябва да се има предвид:

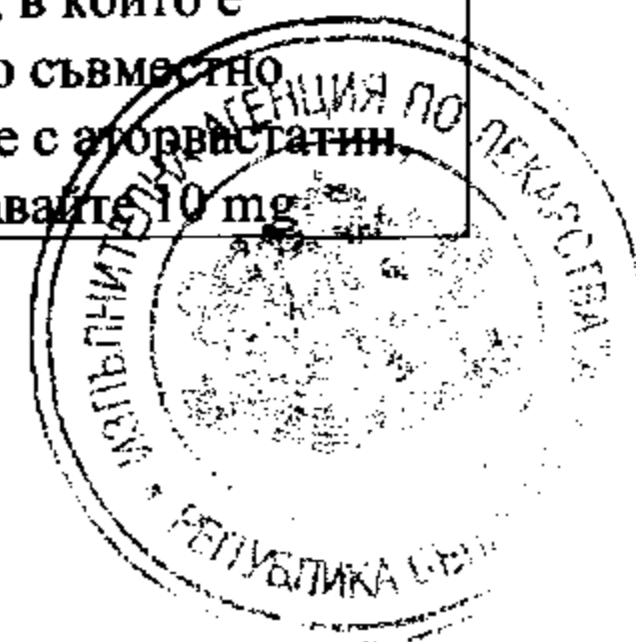
Компонент	Известно взаимодействие с продукта	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
Аторвастатин	Колхицин	Въпреки че не са провеждани проучвания за взаимодействие с аторвастатин и колхицин, се съобщава за случаи на миопатия при едновременно прилагане на аторвастатин с колхицин, поради което е необходимо повишено внимание при предписването на аторвастатин заедно с колхицин.
	Колестипол	Плазмените концентрации на аторвастатин и активните му метаболити са били по-ниски (с около 25%) при съвместно прилагане на колестипол с аторвастатин. Ефектите върху липидите обаче са били по-големи при съвместно прилагане на аторвастатин с колестипол, отколкото при самостоятелно прилагане на някой от двата продукта.
	Перорални контрацептиви	Едновременното прилагане на аторвастатин с перорални контрацептиви води до повишаване на плазмените концентрации на норетиндрон и етинил естрадиол (вж. Таблица 2).
Периндоприл	Симпатомиметици	Симпатомиметиците може да намалят антихипертоничния ефект на АСЕ инхибиторите.
	Трициклични антидепресанти/антипсихотици/анестетици	Едновременната употреба на някои анестезиологични лекарствени продукти, трициклични антидепресанти и антипсихотици с АСЕ инхибитори може да доведе до допълнително понижаване на кръвното налягане (вж. точка 4.4).
	Злато	Рядко се съобщава за нитритоидни реакции (симптомите им включват зачервяване на лицето, гадене, повръщане и хипотония) при пациенти, лекувани с инжекционни форми на злато (натриев ауротиомалат), и едновременно прилагано лечение с АСЕ инхибитори, включително периндоприл.
Амлодипин	Дигоксин, аторвастатин или варфарин	При клинични проучвания за взаимодействия амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, варфарин.



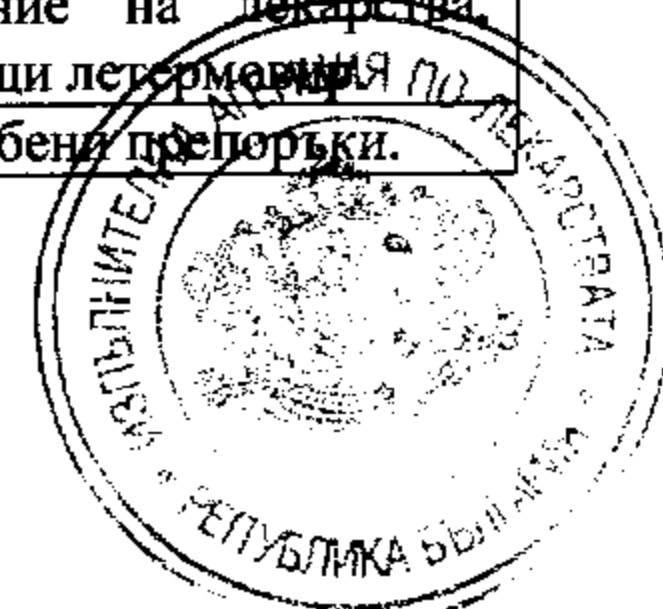
Компонент	Известно взаимодействие с продукта	Взаимодействие с друг лекарствен продукт
	Такролимус:	Съществува риск от повишаване на нивата на такролимус в кръвта, когато се прилага едновременно с амлодипин. За да се избегне токсичността на такролимус е необходимо проследяване на неговите нива в кръвта, когато амлодипин се прилага при пациенти, които се лекуват с такролимус, и при необходимост да се коригира дозата на такролимус.
	Таргетен механизъм на Рапамицин (mTOR) инхибитори	mTOR инхибиторите като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са субстрати на CYP3A4. Амлодипин е слаб CYP3A4 инхибитор. При едновременната употреба на mTOR инхибитори, амлодипин може да повиши експозицията на mTOR инхибиторите.
	Циклоспорин:	Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия на циклоспорин с амлодипин при здрави доброволци или други популации с изключение на пациенти с бъбречна трансплантация, при които се наблюдават промени, в зависимост от повишаване на концентрацията на циклоспорин (средно от 0% до 40%). Трябва да се обмисли проследяване на нивата на циклоспорин при бъбречно трансплантирани пациенти, които се лекуват с амлодипин, и при необходимост да се намали дозата на циклоспорин.
Периндоприл/амлодипин	Антихипертонични средства и вазодилататори	Едновременната употреба на тези средства може да засили хипотоничните ефекти на Липертанс. Едновременната употреба с нитроглицерин и други нитрати или вазодилататори може допълнително да понижи кръвното налягане.

Таблица 1. Ефекти на едновременно прилаганите лекарствени продукти върху фармакокинетиката на аторвастатин

Едновременно прилагани лекарствени продукти и схеми на дозиране	Аторвастатин		
	Доза	Съотношение на AUC*	Клинични препоръки <sup>#</sup>
Типранавир 500 mg два пъти дневно/Ритонавир 200 mg два пъти	40 mg в Ден 1, 10 mg в Ден 20	9,4	В случаите, в които е необходимо съвместно приложение с аторвастатин, не надвишават 10 mg



Едновременно прилагани лекарствени продукти и схеми на дозиране	Аторвастатин		
	Доза	Съотношение на AUC <sup>&amp;</sup>	Клинични препоръки <sup>#</sup>
дневно, 8 дни (от ден 14 до 21)			аторвастатин дневно. При тези пациенти се препоръчва клинично мониториране.
Телапревир 750 mg, на 8 h, 10 дни	20 mg, еднократна доза	7,9	
Циклоспорин 5,2 mg/kg/ден, стабилна доза	10 mg, веднъж дневно за 28 дни	8,7	
Лопинавир 400 mg два пъти дневно/Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	20 mg, веднъж дневно за 4 дни	5,9	В случаите, в които е необходимо съвместно приложение с аторвастатин, се препоръчват по-ниски поддържащи дози на аторвастатин. При дози на аторвастатин, които надвишават 20 mg, на пациентите се препоръчва клинично мониториране.
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно, 9 дни	80 mg, веднъж дневно за 8 дни	4,5	
Саквинавир 400 mg два пъти дневно/Ритонавир (300 mg два пъти дневно от ден 5-7, с повишаване до 400 mg два пъти дневно на ден 8), в дни 4-18, 30 минути след прилагане на дозата от аторвастатин	40 mg, веднъж дневно за 4 дни	3,9	В случаите, в които е необходимо съвместно приложение с аторвастатин, се препоръчват по-ниски поддържащи дози на аторвастатин. При дози на аторвастатин, които надвишават 40 mg, на пациентите се препоръчва клинично мониториране.
Дарунавир 300 mg два пъти дневно/Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 9 дни	10 mg, веднъж дневно за 4 дни	3,4	
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 4 дни	40 mg, еднократна доза	3,3	
Фосампренавир 700 mg два пъти дневно/Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg, веднъж дневно за 4 дни	2,5	
Фосампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg, веднъж дневно за 4 дни	2,3	
Летермовир 480 mg веднъж дневно, 10 дни	20 mg еднократна доза	3,29	Дозата на аторвастатин не трябва да превишава дневната доза от 20 mg докато трае едновременното приложение на лекарства, съдържащи летермовир.
Нелфинавир 1250 mg	10 mg, веднъж	1,74 ^	Няма особени препоръки.



Едновременно прилагани лекарствени продукти и схеми на дозиране	Аторвастатин		
	Доза	Съотношение на AUC <sup>ε</sup>	Клинични препоръки <sup>#</sup>
два пъти дневно, 14 дни	дневно за 28 дни		
Сок от грейпфрут, 240 ml, веднъж дневно*	40 mg, еднократна доза	1,37	Едновременната консумация на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин не се препоръчва.
Дилтиазем 240 mg веднъж дневно, 28 дни	40 mg, еднократна доза	1,51	След първоначалната доза или последваща корекция на дозата на дилтиазем се препоръчва подходящо клинично мониториране на въпросните пациенти.
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно, 7 дни	10 mg, еднократна доза	1,33	При тези пациенти се препоръчва по-ниска максимална доза и клинично мониториране.
Амлодипин 10 mg, еднократна доза	80 mg, еднократна доза	1,18	Няма особени препоръки.
Циметидин 300 mg четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg, веднъж дневно за 2 седмици	1,00	Няма особени препоръки.
Колестипол 10 g два пъти дневно, 24 седмици	40 mg веднъж дневно за 8 седмици	0,74**	Няма особени препоръки
Антиацидна суспензия на магнезиев и алуминиев хидроксида, 30 ml четири пъти дневно, 17 дни	10 mg, веднъж дневно за 15 дни	0,66	Няма особени препоръки.
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg за 3 дни	0,59	Няма особени препоръки.
Рифампицин 600 mg веднъж дневно, 7 дни (съвместно приложение)	40 mg, еднократна доза	1,12	В случай на невъзможност да се избегне едновременното прилагане се препоръчва съвместно прилагане на аторвастатин и рифампин с клинично мониториране.
Рифампицин 600 mg веднъж дневно, 5 дни (с разделен прием на дозите)	40 mg, еднократна доза	0,20	
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	40 mg, еднократна доза	1,35	При тези пациенти се препоръчва по-ниска начална доза и клинично мониториране.
Фенофибрат 160 mg веднъж дневно, 7 дни	40 mg, еднократна доза	1,03	При тези пациенти се препоръчва по-ниска начална доза и клинично мониториране.
Боцепревир 800mg три пъти дневно, 7 дни	40 mg, еднократна доза	2,3	При тези пациенти се препоръчва по-ниска





Едновременно прилагани лекарствени продукти и схеми на дозиране	Аторвастатин		
	Доза	Съотношение на AUC <sup>&amp;</sup>	Клинични препоръки <sup>#</sup>
			начална доза и клинично мониториране. Дозата на аторвастатин не трябва да надвишава дневната доза от 20mg по време на едновременното прилагане с боцепревир.
Глекапревир 400 mg веднъж дневно/Пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	10 mg веднъж дневно за 7 дни	8,3	Едновременното прилагане с продукти, съдържащи глекапревир или пибрентасвир е противопоказано (вж.т.4.3).
Елбасвир 50 mg веднъж дневно / Гразопревир 200 mg веднъж дневно, 13 дни	10 mg, еднократна доза	1,95	Дозата на аторвастатин не трябва да надвишава дневна доза от 20 mg по време на едновременното приемане с продукти, съдържащи елбасвир и гразопревир

OD= веднъж дневно, SD = еднократна доза, BID = два пъти дневно, QID = четири пъти дневно, TID = три пъти дневно  
Повишаването е отбелязано с „↑“, понижаването с „↓“

<sup>&</sup> Данните, представени като x-пъти промяна, представляват просто съотношение между съвместно приложение и самостоятелно приложение на аторвастатин (т.е. 1 път = липса на промяна). Данните, представени като промяна в %, представляват процентна (%) разлика по отношение на самостоятелно приложен аторвастатин (т.е. 0% път = липса на промяна).

<sup>#</sup> Вижте точки 4.4 и 4.5 за клиничното значение.

<sup>\*</sup> Съдържа един или повече компоненти, които инхибират CYP3A4 и могат да повишат плазмените концентрации на лекарствените продукти, които се метаболизират от CYP3A4. Консумацията на чаша от 240 ml със сок от грейпфрут също води до намаляване с 20,4% на AUC на активния ортохидрокси метаболит. Големи количества сок от грейпфрут (над 1,2 литра дневно в продължение на 5 дни) повишават 2,5 пъти AUC на аторвастатин и AUC на активните метаболити (аторвастатин и метаболитите му) HMG-CoA редуктазни инхибитори 1,3 пъти.

<sup>\*\*</sup> Съотношение, базирано на единична проба, взета 8-16 часа след дозата.

<sup>^</sup> Тотална еквивалентна аторвастатинова активност

Таблица 2. Ефекти на аторвастатин върху фармакокинетиката на едновременно прилаганите лекарствени продукти

Схема на дозиране на аторвастатин	Едновременно прилаган лекарствен продукт		
	Лекарствен продукт/доза (mg)	Съотношение на AUC <sup>&amp;</sup>	Клинични препоръки
80 mg, веднъж дневно за 10 дни	Дигоксин, 0,25 mg веднъж дневно, 20 дни	1,15	Пациентите, приемащи дигоксин, трябва да бъдат мониториранни по подходящ начин.
40 mg, веднъж дневно за 22 дни	Перорални контрацептиви, веднъж дневно, 2 месеца - Норетиндрон, 1 mg - Етинил естрадиол,	1,28 1,19	Няма особени препоръки.



Схема на дозиране на аторвастатин	Едновременно прилаган лекарствен продукт		
	Лекарствен продукт/доза (mg)	Съотношение на AUC*	Клинични препоръки
	35 µg		
80 mg, веднъж дневно за 15 дни	*Феназон, 600 mg, еднократна доза	1,03	Няма особени препоръки.
10 mg, еднократна доза	Типранавир 500 mg два пъти дневно/Ритонавир 200 mg два пъти дневно, 7 дни	1,08	Няма особени препоръки.
10 mg, веднъж дневно за 4 дни	Фосампренавир 1400 mg два пъти дневно, 14 дни	0,73	Няма особени препоръки.
10 mg, веднъж дневно за 4 дни	Фосампренавир 700 mg два пъти дневно/Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	0,99	Няма особени препоръки.

OD= веднъж дневно, SD = еднократна доза, BID = два пъти дневно

Повишаването е отбелязано с „↑“, понижаването с „↓“

\*Данните, представени като промяна в % представляват процентна (%) разлика по отношение на самостоятелно приложен аторвастатин (т.е. 0% път = липса на промяна).

\*Едновременното прилагане на многократни дози от аторвастатин и феназон показва липса на ефект или незначителен ефект върху клирънса на феназона.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Липертанс е противопоказан по време на бременност и кърмене (вж. точка 4.3).

##### **Жени с детероден потенциал**

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението с Липертанс (вж. точка 4.3).

##### **Бременност:**

###### Аторвастатин

Безопасността при бременни жени не е установена. Липсват данни от контролирани клинични проучвания от употребата на аторвастатин при бременни жени. В редки случаи са получавани съобщения за вродени малформации след интраутеринна експозиция на HMG-CoA редуктазни инхибитори. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

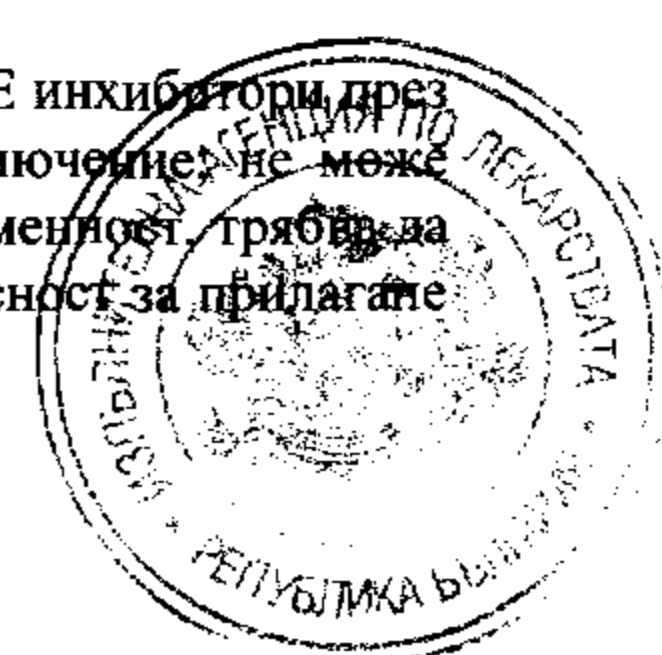
Лечението на майката с аторвастатин може да доведе до намалени фетални нива на мевалонат, който е прекурсор в биосинтеза на холестерол. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено спирането на липидопонижаващите лекарствени продукти по време на бременност би трябвало съвсем слабо да повлияе на дългосрочния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия.

По тези причини аторвастатин не трябва да се прилага при жени, които са бременни, планират да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението с аторвастатин трябва да се отложи за срока на бременността или до потвърждаване на липсата на бременност (вж. точка 4.3).

###### Периндоприл

Употребата на ACE инхибитори не се препоръчва през първия триместър на бременността. Прилагането на ACE инхибитори е противопоказано през втория и третия триместър на бременността (вж. точка 4.3).

Епидемиологичните данни относно риска от тератогенност след експозиция на ACE инхибитори през първия триместър на бременността не дават възможност да се достигне до заключение, не може обаче да се изключи малко повишаване на риска. Пациентите, които планират бременност, трябва да преминават на алтернативно антихипертолично лечение с доказан профил на безопасност за прилагане



по време на бременността. При диагностициране на бременност лечението с АСЕ инхибитори трябва незабавно да бъде спряно и ако е подходящо да започне алтернативно лечение.

Известно е, че експозицията на лечение с АСЕ инхибитори през втория и третия триместър на бременността индуцира фетотоксичност при хора (намалена бъбречна функция, олигохидрамнион, забавяне на осификацията на черепа) и неонатална токсичност (бъбречна недостатъчност, хипотония, хиперкалиемия) (вж. точка 5.3). Ако експозицията на АСЕ инхибитор е настъпила от втория триместър на бременността, се препоръчват ултразвукови прегледи за изследване на бъбречната функция и черепа. Кърмачета, чиито майки са приемали АСЕ инхибитори, трябва да бъдат наблюдавани внимателно за откриване на хипотония (вж. също точки 4.3 и 4.4).

#### Амлодипин

Безопасността на амлодипин по време на бременност при хора не е установена. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност при високи дози (вж. точка 5.3).

#### **Кърмене:**

##### Аторвастатин

Не е известно дали аторвастатин и метаболитите му се екскретират в кърмата. При плъхове плазмените концентрации на аторвастатин и активните му метаболити са подобни като в кърмата (вж. точка 5.3). Поради потенциал за сериозни нежелани реакции, жените, които приемат аторвастатин, не трябва да кърмят своите новородени. Аторвастатин е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

##### Периндоприл

Поради липса на информация относно употребата на периндоприл в периода на кърмене, периндоприл не се препоръчва и се предпочитат алтернативни лечения с по-добре установен профил на безопасност в периода на кърмене, особено при кърмене на новородено или преждевременно родено дете.

#### Амлодипин

Амлодипин се екскретира в кърмата. Делът на майчината доза, получена от новороденото, е оценен в интерквартилен диапазон от 3 - 7%, с максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху новородените е неизвестен.

#### **Фертилитет:**

##### Аторвастатин

Проучванията при животни с аторвастатин не показват ефекти върху мъжкия и женския фертилитет (вж. точка 5.3).

##### Периндоприл

Няма влияние върху репродуктивната способност и фертилитета.

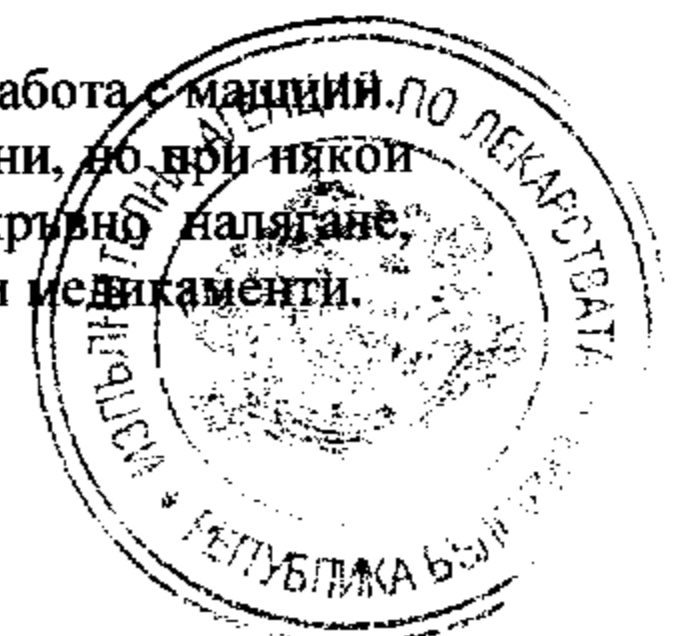
#### Амлодипин

Съобщава се за обратими биохимични промени в главичките на сперматозоидите при някои пациенти, лекувани с калциеви антагонисти. Клиничните данни са недостатъчни относно потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. В едно проучване с плъхове са открити нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Не са провеждани проучвания относно ефектите на Липертанс върху способността за шофиране и работа с машини.

- Аторвастатин оказва незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.
- Периндоприл не влияе пряко върху способността за шофиране и работа с машини, но при някои пациенти може да възникнат индивидуални реакции, свързани с ниското кръвно налягане, особено в началото на лечението или при комбинации с други антихипертонични медикаменти.



- Амлодипин оказва слабо или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите, приемащи амлодипин, получат замаяване, главоболие, умора или гадене, способността им да реагират може да бъде нарушена.

В резултат от това, при пациентите, приемащи Липертанс, способността за шофиране или работа с машини може да се наруши. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Кратко описание на профила:

Най-често съобщаваните нежелани реакции при аторвастатин, периндоприл и амлодипин, прилагани поотделно, включват: назофарингит, свръхчувствителност, хипергликемия, главоболие, фаринголарингеална болка, епистаксис, констипация, флатуленция, диспепсия, гадене, диария, нарушена дефекация, миалгия, артралгия, болки в крайниците, мускулни спазми, подуване на ставите, подуване на глезените, болки в гърба, абнормни функционални чернодробни изследвания, повишена креатин киназа в кръвта, сомнолентност, замаяване, палпитации, изчервяване, коремни болки, оток, умора, парестезии, нарушение на зрението, диплопия, тинитус, световъртеж, хипотония, кашлица, диспнея, повръщане, дисгеузия, обрив, прурит, астения.

##### Таблица със списък на нежеланите реакции:

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани по време на лечение с аторвастатин, периндоприл, амлодипин или прилагани поотделно и са разделени според класификацията по органи и по системи на MedRA и разпределени в следните категории по честоти, при спазване на следната конвенция:

Много чести ( $\geq 1/10$ ); чести (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести (от  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота		
		Аторвастатин	Периндоприл	Амлодипин
Инфекции и инфестации	Назофарингит	Чести	-	-
	Ринит	-	Много редки	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитопения	Редки	Много редки	Много редки
	Левкопения/неутропения	-	Много редки	Много редки
	Еозинофилия	-	Нечести *	-
	Агранулоцитоза или панцитопения	-	Много редки	-
	Хемолитична анемия при пациенти с вроден дефицит на G-6PDH	-	Много редки	-
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Чести	-	Много редки
	Анафилаксия	Много редки	-	-
Нарушения на ендокринната система	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон (SIADH)	-	Редки	-
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия	Чести	-	Много редки
	Хипогликемия	Нечести	Нечести *	
	Хипонатриемия	-	Нечести *	
	Хиперкалиемия, обратима при	-	Нечести *	



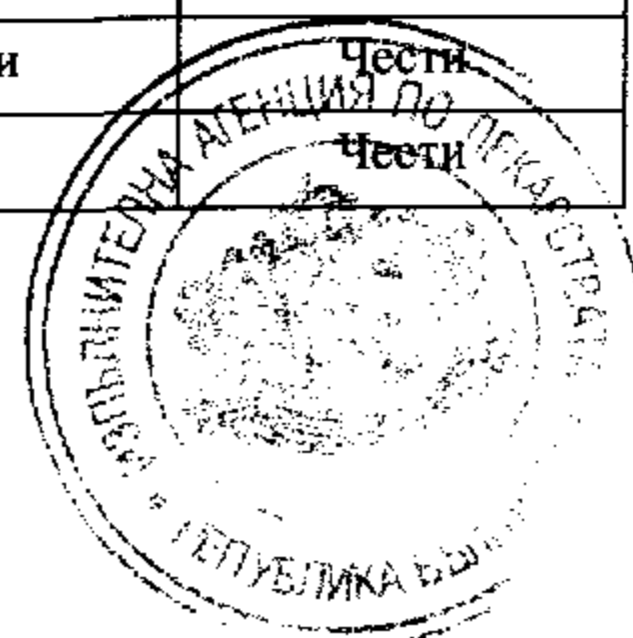
Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота		
		Аторвастатин	Периндоприл	Амлодипин
	спиране на лечението (вж. точка 4.4)			
	Анорексия	Нечести	-	-
Психични нарушения	Безсъние	Нечести	-	Нечести
	Променливо настроение (включително тревожност)	-	Нечести	Нечести
	Нарушения на съня		Нечести	-
	Депресия	-	Нечести*	Нечести
	Кошмарни сънища	Нечести	-	-
	Състояние на обърканост	-	Много редки	Редки
Нарушения на нервната система	Сънливост	-	Нечести *	Чести
	Замайване	Нечести	Чести	Чести
	Главоболие	Чести	Чести	Чести
	Тремор	-	-	Нечести
	Дисгеузия	Нечести	Чести	Нечести
	Синкоп	-	Нечести *	Нечести
	Хипоестезия	Нечести	-	Нечести
	Парестезии	Нечести	Чести	Нечести
	Хипертонус	-	-	Много редки
	Периферна невропатия	Редки	-	Много редки
	Мозъчен инсулт, възможно вторичен вследствие на прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	-	Много редки	-
	Амнезия	Нечести	-	-
	Екстрапирамидални нарушения (екстрапирамидален синдром)	-	-	С неизвестна честота
Миастения гравис	С неизвестна честота	-	-	
Нарушения на очите	Зрителни нарушения	Редки	Чести	Чести
	Диплопия	-	-	Чести
	Замъглено виждане	Нечести	-	-
	Очна миастения	С неизвестна честота	-	-
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус	Нечести	Чести	Нечести
	Световъртеж	-	Чести	-
	Загуба на слуха	Много редки	-	-
Сърдечни нарушения	Миокарден инфаркт, вторичен поради прекомерна хипотония при високорискови пациенти (вж. точка 4.4)	-	Много редки	Много редки
	Стенокардия (вж. точка 4.4)	-	Много редки	Нечести
	Аритмия (включително брадикардия, камерна)	-	Много редки	Нечести



Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота		
		Аторвастатин	Периндоприл	Амлодипин
	тахикардия и предсърдно мъждене)			
	Тахикардия	-	Нечести *	-
	Палпитации	-	Нечести *	Чести
Съдови нарушения	Хипотония (и свързаните с нея ефекти)	-	Чести	Нечести
	Васкулит	-	Нечести *	Много редки
	Зачервяване на лицето	-	Редки*	Чести
	Феномен на Рейно	-	С неизвестна честота	-
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Фаринголарингеална болка	Чести	-	-
	Елитаксис	Чести	-	-
	Кашлица	-	Чести	Нечести
	Диспнея	-	Чести	Чести
	Бронхоспазъм	-	Нечести	-
	Еозинофилна пневмония	-	Много редки	-
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Чести	Чести	Чести
	Повръщане	Нечести	Чести	Нечести
	Абдоминална болка, в долната и горната част на корема	Нечести	Чести	Чести
	Диспепсия	Чести	Чести	Чести
	Диария	Чести	Чести	Чести
	Констипация	Чести	Чести	Чести
	Сухота в устата	-	Нечести	Нечести
	Панкреатит	Нечести	Много редки	Много редки
	Гастрит	-	-	Много редки
	Хиперплазия на венците	-	-	Много редки
	Промяна в навика на дефекация	-	-	Чести
	Оригване	Нечести	-	-
	Флатуленция	Чести	-	-
Хепатобиллиарни нарушения	Цитолитичен или холестатичен хепатит (вж. точка 4.4)	Нечести	Много редки	Много редки
	Жълтеница	-	-	Много редки
	Холестаза	Редки	-	-
	Чернодробна недостатъчност	Много редки	-	-
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Нечести	Чести	Нечести
	Сърбеж	Нечести	Чести	Нечести
	Уртикария	Нечести	Нечести	Нечести
	Пурпура	-	-	Нечести
	Променен цвят на кожата	-	-	Нечести
	Хиперхидроза	-	Нечести	Нечести
	Екзантем	-	-	Нечести



Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота		
		Аторвастатин	Периндоприл	Амлодипин
Системо-органен клас по MedDRA	Алоpecia	Нечести	-	Нечести
	Ангиедем (вж. точка 4.4)	Редки	Нечести	Много редки
	Ексфолиативен дерматит	-	-	Много редки
	Влошаване на псориазис	-	Редки*	-
	Пемфигоид	-	Нечести *	-
	Синдром на Стивънс-Джонсън	Редки	-	Много редки
	Реакции на чувствителност към светлина	-	Нечести *	Много редки
	Токсична епидермална некролиза	Редки	-	С неизвестна честота
	Еритема мултиформе	Редки	Много редки	Много редки
	Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Оток на ставите	Чести	-
Оток на глезените		-	-	Чести
Болки в крайниците		Чести	-	-
Артралгия		Чести	Нечести *	Нечести
Мускулни спазми		Чести	Чести	Чести
Миалгия		Чести	Нечести *	Нечести
Болки в гърба		Чести	-	Нечести
Болки в шията		Нечести	-	-
Умора на мускулите		Нечести	-	-
Миопатия		Редки	-	-
Миозит		Редки	-	-
Рабдомиолиза		Редки	-	-
Разкъсване на мускулите		Редки	-	-
Тендинопатия, понякога усложнена с руптура		Редки	-	-
Лупусоподобен синдром		Много редки	-	-
Имуномедирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4).	С неизвестна честота	-	-	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Микционни нарушения	-	-	Нечести
	Ноктурия	-	-	Нечести
	Полакиурия	-	-	Нечести
	Бъбречна недостатъчност	-	Нечести	-
	Остра бъбречна недостатъчност	-	Редки	-
	Анурия/олигурия	-	Редки*	-
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Еректилна дисфункция	-	Нечести	Нечести
	Гинекомастия	Много редки	-	Нечести
Общи нарушения и	Астения	Нечести	Чести	Чести
	Умора	Нечести	-	Чести



Системо-органен клас по MedDRA	Нежелани лекарствени реакции	Честота		
		Аторвастатин	Периндоприл	Амлодипин
ефекти на мястото на приложение	Оток	-	-	Много чести
	Болка в гърдите	Нечести	Нечести *	Нечести
	Болка	-	-	Нечести
	Общо неразположение	Нечести	Нечести *	Нечести
	Периферен оток	Нечести	Нечести *	-
	Фебрилитет	Нечести	Нечести *	-
	Изследвания	Повишена урея в кръвта	-	Нечести *
Повишен креатинин в кръвта		-	Нечести*	-
Повишени чернодробни ензими		-	Редки	Много редки**
Повишен билирубин в кръвта		-	Редки	-
Повишаване на телесното тегло		Нечести	-	Нечести
Бели кръвни клетки в урината		Нечести	-	-
Понижаване на телесното тегло		-	-	Нечести
Аномални чернодробни функционални изследвания		Чести	-	-
Повишена креатин киназа в кръвта		Чести	-	-
Намален хемоглобин и намален хематокрит		-	Много редки	-
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Падане	-	Нечести*

\* Честотата е изчислена по данни от клинични изпитвания за нежелани лекарствени реакции, откривани чрез спонтанни съобщения

\*\*Предимно съответстващи на холестаза

Както и при останалите HMG-CoA редуктазни инхибитори, при пациенти, получаващи аторвастатин, се съобщава за повишени серумни трансминази. Промените са били обикновено леки, преходни и не са налагали спиране на лечението. Клинично значими (> 3 пъти над горната граница на нормата) повишения на серумните трансминази са настъпили при 0,8% от пациентите, приемащи аторвастатин. При всички пациенти повишаванията са били свързани с дозата и са били обратими.

Повишение на серумни нива на креатин киназата (КК) с над 3 пъти от горната граница на нормата са наблюдавани при 2,5% от пациентите на аторвастатин, което съответства на това при други HMG-CoA редуктазни инхибитори, съгласно данни от клинични изпитвания. Нива, които са над 10 пъти повече от нормалната горна граница, са наблюдавани при 0,4% от лекуваните с аторвастатин пациенти (вж. точка 4.4).

Следните нежелани реакции са съобщавани при употребата на някои статини:

- сексуална дисфункция
- депресия
- изключително редки случаи на интерстициална белодробна болест, особено при дългосрочно лечение (вж. точка 4.4)





- захарен диабет: честотата ще зависи от наличието или липсата на рискови фактори (глюкоза в кръвта на гладно  $\geq 5,6$  mmol/l, индекс на телесната маса BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, повишени триглицериди, анамнеза за хипертония).

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

#### **България**

Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ)

Ул. „Дамян Груев“ № 8

1303, гр. София

Тел.: +359 2 8903 417

уебсайт: www.bda.bg

#### **4.9 Предозиране**

Няма информация относно предозиране на Липертанс при хора.

#### ***Аторвастатин:***

##### Симптоми и овладяването им

Няма специфично лечение за предозиране с аторвастатин. В случай на предозиране пациентът трябва да се лекува симптоматично и да му се назначат общоукрепващи мерки според нуждите му. Трябва да се направят функционални изследвания на черния дроб и да се следят нивата на КК. Поради високата степен на свързване на аторвастатин с плазмените протеини, не се очаква хемодиализата да доведе до съществено повишаване на клирънса на аторвастатин.

#### ***Периндоприл:***

##### Симптоми:

Симптомите, свързани с предозиране с АСЕ инхибитори, могат да включват хипотония, циркулаторен шок, електролитни нарушения, бъбречна недостатъчност, хипервентилация, тахикардия, палпитации, брадикардия, замайване, тревожност и кашлица.

##### Овладяване:

Препоръчителното лечение при предозиране е интравенозна инфузия на физиологичен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Ако възникне хипотония, пациентът трябва да се постави в положение за шокова терапия. Ако е възможно, може да се обмисли и лечение чрез инфузия на ангиотензин II и/или интравенозни катехоламини. Периндоприлът може да се отстрани от общата циркулация чрез хемодиализа (вж. точка 4.4). За неподатлива на лечение брадикардия е показано прилагане на пейсмейкър. Трябва постоянно да се наблюдават жизнените показатели и концентрациите на електролити и креатинин в серума.

#### ***Амлодипин:***

Опитът с умишлено предозиране при хора е ограничен.

##### Симптоми:

Наличните данни предполагат, че значителното предозиране би могло да доведе до тежка периферна вазодилатация и възможно до рефлексна тахикардия. Съобщава се за изразена и вероятно продължителна системна хипотония до шоково състояние и шок, включително с фатален изход.



Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24–48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

#### Овладяване:

Клинично значимата хипотония, дължаща се на предозиране с амлодипин, изисква предприемане на активни мерки за поддържане на функциите на сърдечно-съдовата система, включително често мониториране на сърдечната и дихателната функции, повдигане на крайниците и насочване на вниманието към циркулаторния обем и диурезата. Въвеждането на вазоконстриктор може да помогне за възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане, при условие че няма противопоказания за употребата му. Интравенозен калциев глюконат може да окаже благоприятен ефект за преодоляване на ефектите от блокиране на калциевите канали. В някои случаи може да е от полза стомашна промивка. Приложението на активен въглен при здрави доброволци до два часа след прием на 10 mg амлодипин е намалило степента на абсорбция на амлодипин. Тъй като амлодипин се свързва във висок процент с плазмените протеини, диализата вероятно няма да е от полза.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

**Фармакотерапевтична група:** Липидомодифициращи средства в комбинация с други лекарства, АТС код: C10BX11

#### Механизъм на действие:

##### ***Аторвастатин***

Аторвастатинът е селективен, конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата – скоростоопределящият ензим, отговарящ за конверсията на 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А в мевалонат, който е прекурсор на стеролите, включително и на холестерола. Триглицеридите и холестеролът в черния дроб са вградени в липопротеини с много ниска плътност (VLDL) и се освобождават в плазмата, за да се доставят до периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL) се образуват от VLDL и се катаболизират предимно чрез рецептори с висок афинитет към LDL (LDL рецептор).

##### ***Периндоприл***

Периндоприлът е инхибитор на ензима, който преобразува ангиотензин I в ангиотензин II (ангиотензин-конвертиращия ензим ACE). Конвертиращият ензим – или киназа – представлява екзопептидаза, която позволява преобразуване на ангиотензин I във вазоконстриктора ангиотензин II и също така причинява разграждане на вазодилатора брадикинин до неактивен хептапептид. Инхибирането на ACE води до намаляване на ангиотензин II в плазмата, което стимулира активността на плазмения ренин (чрез инхибиране на отрицателната обратна връзка на освобождаването на ренин) и намалява отделянето на алдостерон. Тъй като ACE деактивира брадикинина, инхибирането на ACE също така води до увеличаване на активността на циркулиращите и локалните системи каликреин-кинин (което активира простагландиновата система). Възможно е този механизъм да допринася за действието на ACE инхибиторите, състоящо се в понижаване на кръвното налягане, и да е частично свързан с някои техни нежелани реакции (напр. кашлица).

Периндоприл действа чрез активния си метаболит периндоприлат. Останалите метаболити не водят до инхибиране на активността на ACE *in vitro*.

##### ***Амлодипин***

Амлодипинът е инхибитор на входящия калциев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокър на бавните канали или антагонист на калциевите йони) и инхибира трансмембрания входящ поток на калциев йони в сърдечната и съдовата гладка мускулатура.



## Фармакодинамични ефекти:

### ***Аторвастатин***

Аторвастатин намалява плазмения холестерол и серумните концентрации на липопротеините чрез инхибиране на HMG-CoA редуктазата и последващия биосинтез на холестерола в черния дроб и повишава броя на чернодробните LDL рецептори по повърхността на клетките, с което усилва поемането и катаболизма на LDL.

Аторвастатин намалява образуването на LDL и броя на частиците LDL. Аторвастатин предизвиква мощно и устойчиво повишаване на активността на LDL рецепторите, което е неразделно свързано с благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL частици. Аторвастатин е ефективен за намаляване на LDL-C при пациенти, които са хомозиготни за фамилна хиперхолестеролемиа - популация, която обичайно не отговаря на лечението с намаляващи липидите лекарствени продукти.

### ***Периндоприл***

#### ***Хипертония:***

Периндоприл е активен при всички степени на хипертония: лека, умерена, тежка; наблюдава се намаляване на систоличното и на диастоличното кръвно налягане както в легнало, така и в изправено положение.

Периндоприл намалява периферното съдово съпротивление, което води до понижаване на кръвното налягане. Като последица от това периферният кръвоток се повишава, без това да оказва ефект върху сърдечната честота.

По правило се повишава и бъбречният кръвоток, а скоростта на гломерулна филтрация (GFR) обикновено е непроменена.

#### ***Сърдечна недостатъчност:***

Периндоприл намалява работата на сърцето чрез намаляване на преднатоварването и следнатоварването.

### ***Амлодипин***

Механизмът на антихипертоничното действие на амлодипин се дължи на пряк релаксантен ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм, по който амлодипин облекчава стенокардната болка, засега не е напълно изяснен, но амлодипин намалява общия исхемичен товар чрез следните две действия:

1) Амлодипин разширява периферните артериоли и така намалява общото периферно съпротивление (след натоварването), срещу което работи сърцето. Тъй като сърдечната честота остава постоянна, описаното разтоварване на сърцето намалява консумацията на енергия и кислородните нужди на миокарда.

2) Механизмът на действие на амлодипин включва вероятно и дилатация на главните коронарни артерии и коронарните артериоли както в нормалните, така и в исхемичните зони. Дилатацията повишава снабдяването на миокарда с кислород при пациенти с коронарен спазъм (стенокардия на Принцметал или вариантна стенокардия).



### Клинична ефикасност и безопасност:

Липертанс не е проучван за заболяемост и смъртност.

#### **Аторвастатин**

Установено е, че аторвастатин намалява концентрацията на общия-С (30% - 46%), LDL-С (41% - 61%), аполипопротеин В (34% - 50%) и на триглицеридите (14% - 33%), като едновременно води до променливо повишаване на HDL-С и на аполипопротеин А1 в условията на проучване за зависимостта на отговора от дозата. Тези резултати са еднакви при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилни форми на хиперхолестеролемия и смесена хиперлипемия, включително и при пациенти с неинсулинозависим захарен диабет.

Доказано е, че намаляването на общ-С, LDL-С и аполипопротеин В намалява риска от сърдечносъдови събития и сърдечносъдова смъртност.

#### *Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия*

В многоцентрово 8-седмично открито проучване с разширен достъп с оптимална фаза на продължение на проучването с различно времетраене, са включени 335 пациенти, като 89 от тях са пациенти с идентифицирана хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. Сред посочените 89 пациенти средното процентно намаляване на LDL-С е приблизително 20%. Аторвастатин е прилаган в дози от 80 mg дневно.

#### *Профилактика на сърдечносъдовата болест*

Проучването ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) е международно, рандомизирано изпитване с факториелен 2x2 дизайн. Целта на проучването ASCOT е да сравни ефектите на две схеми на антихипертонични лечения при 19 257 пациенти (рамо за намаляване на кръвното налягане – ASCOT-BPLA) и ефектите на добавянето на аторвастатин 10 mg, в сравнение с плацебо при 10 305 пациенти (Рамо за понижаване на липидите – ASCOT-LLA) върху нефаталните и фаталните коронарни събития.

Тези ефекти на аторвастатин върху фаталните и нефаталните коронарни събития са оценявани при пациенти с хипертония на възраст 40-79 години без анамнеза за миокарден инфаркт или лечение за стенокардия и с нива на триглицеридите (TC)  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). При всички пациенти е имало най-малко 3 от предварително определените сърдечносъдови рискови фактори: мъжки пол, възраст  $\geq 55$  години, тютюнопушене, диабет, анамнеза за коронарна болест на сърцето при роднина от първа степен, TC:HDL C  $> 6$ , периферна съдова болест, левокамерна хипертрофия, предшестващо мозъчносъдово събитие, специфични аномалии в ЕКГ, протеинурия/албуминурия.

Пациентите са получавали антихипертонично лечение или с амлодипин или с атенолол. За да се постигне целевото контролиране на кръвното налягане ( $< 140/90$  mmHg при пациенти без диабет,  $< 130/80$  mmHg при пациенти с диабет), е било разрешено добавяне на периндоприл при групата на амлодипин, а на бендрофлуметиазид в групата на атенолол.

Пациентите са получавали антихипертонично лечение (или схема на базата на амлодипин или на базата на атенолол) заедно с аторвастатин 10 mg дневно (n=5 168) или плацебо (n=5 137).

Комбинацията от аторвастатин и амлодипин е показала статистически значимо намаляване според основните критерии за крайна оценка, представляващи фатални коронарни събития и нефатален миокарден инфаркт, от 53% (95%ДИ [0,31; 0,69],  $p < 0,0001$ ) в сравнение с рамото на плацебо + амлодипин и от 39% (95%ДИ [0,08; 0,59],  $p < 0,016$ ) в сравнение с рамото на аторвастатин + атенолол.

В подгрупа от пациенти в рамото ASCOT-LLA, дефинирана в анализ след завършване на проучването, едновременно лекуваните с аторвастатин, периндоприл и амлодипин (n=1 814) е установено 38% намаляване на фаталните коронарни събития и на нефаталния миокарден инфаркт (95%ДИ [0,36; 1,08]) в сравнение с аторвастатин, атенолол и бендрофлуметиазид (n=1 978). Заедно с това е установено статистически значимо намаляване от 24% на сборните сърдечносъдови събития и процедури (95%ДИ [0,59;0,97]), намаляване от 31% на сборните коронарни събития (95%ДИ [0,48;1,00]) и статистически значимо намаляване с 50% на фаталните и нефаталните мозъчни инсулти (95%ДИ [0,29;0,86]), 39% за сбора от нефаталните миокардни инфаркти, фаталните коронарни събития и процедурите на коронарната реваскуларизация (95%ДИ (0,38;0,97)) и 42% за сбора от сърдечносъдова смъртност, миокардни инфаркти и мозъчни инсулти (95%ДИ [0,40;0,85]).



## **Периндоприл**

### **Хипертония:**

Антихипертоничната активност след еднократна доза е максимална между 4-ия и 6-ия час и се поддържа в продължение на 24 часа: ефектите при най-ниските нива са около 87-100% от ефекта при пиковите концентрации.

Понижено кръвно налягане настъпва бързо. При пациенти, които отговарят на лечението, нормализираното се постига след един месец и се поддържа без тахифилаксия.

Продължителността на лечението не води до „рибаунд“ (рикоширащ) ефект.

Периндоприл намалява левокамерната хипертрофия.

Потвърдено е, че при хора периндоприл показва вазодилаторни свойства. Той подобрява еластичността на големите артерии и намалява съотношението медия/лумен в малките артерии.

Адювантното лечение с тиазиден диуретик води до адитивен синергизъм. Комбинацията от ACE инхибитор с тиазиден диуретик намалява и риска от хипокалиемия, индуцирана от диуретичното лечение.

### **Пациенти със стабилна коронарна болест на сърцето:**

Проучването EUROPA е многоцентрово, международно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване с продължителност от 4 години.

Дванадесет хиляди и двеста и осемнадесет (12 218) пациенти на възраст над 18 години са били рандомизирани на 8 mg периндоприл *tert*-бутиламин (еквивалентен на 10 mg периндоприл аргинин) (n=6 110) или на плацебо (n=6 108).

Популацията, участваща в проучването, е имала доказана коронарна болест на сърцето, без данни за клинични признаци на сърдечна недостатъчност. Като цяло, 90% от пациентите са имали предшестващ миокарден инфаркт и/или предшестваща коронарна реваскуларизация. Повечето от пациентите са получавали проучвания медикамент като добавка към конвенционалното лечение, включвало тромбоцитни инхибитори (инхибитори на тромбоцитната агрегация), липидопонижаващи средства и бета-блокери.

Основният критерий за ефикасност е интегрален (сборен) от сърдечносъдова смъртност, нефатален миокарден инфаркт и/или сърдечен арест с успешна реанимация. Лечението с 8 mg периндоприл *tert*-бутиламин (еквивалентно на 10 mg периндоприл аргинин) веднъж дневно има за резултат статистически значимо абсолютно намаляване на главния критерий за крайна оценка с 1,9% (намаляване на относителния риск с 20%, 95%ДИ [9,4; 28,6] – p <0,001).

При пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт и/или реваскуларизация е наблюдавано абсолютно намаление от 2,2%, съответстващо на съотношение на намаляване на риска (RRR) от 22,4% (95%ДИ [12,0; 31,6] – p <0,001) по отношение на основния критерий за крайна оценка в сравнение с плацебо.

### **Други: двойно блокиране на системата ренин-ангиотензин-алдостерон (RAAS)**

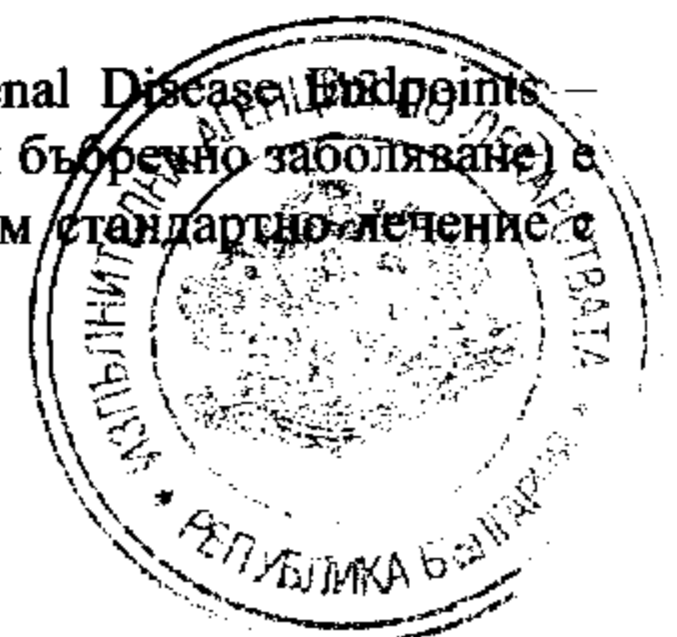
В две големи рандомизирани, контролирани изпитвания (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial – изпитване за продължаващи глобални резултати при телмисартан самостоятелно и в комбинация с рамиприл) и VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes – нефропатия и диабет при ветераните) е изследвана употребата на комбинация от ACE инхибитор и ангиотензин II рецепторен блокер.

ONTARGET е проучване, проведено сред пациенти с анамнеза за сърдечносъдово или мозъчносъдово заболяване или със захарен диабет тип 2, придружен с доказателство за терминално органично увреждане. VA NEPHRON-D е проучване сред пациенти със захарен диабет тип 2 и диабетна нефропатия.

Тези проучвания не показват значителен благоприятен ефект върху изхода от бъбречното и/или сърдечносъдовото заболяване и върху смъртността, но същевременно се наблюдава повишен риск от хиперкалиемия, остра бъбречна недостатъчност и/или хипотония в сравнение с монотерапията. Тези резултати са в сила и за други ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери с подобни фармакодинамични свойства.

Следователно при пациенти с диабетна нефропатия не трябва да се използват едновременно ACE инхибитори и ангиотензин II рецепторни блокери.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints – изпитване на алискирен при диабет тип 2 чрез резултати за сърдечносъдово и бъбречно заболяване) е проучване, предназначено да оцени ползите от добавянето на алискирен към стандартно лечение с



АСЕ инхибитор или ангиотензин II рецепторен блокатор при пациенти със захарен диабет тип 2 и хронично бъбречно заболяване, сърдечносъдово заболяване или и двете. Проучването е прекратено преждевременно поради повишен риск от нежелан изход. Смъртта и инсултът по сърдечносъдови причини числено са по-често срещани в групата на алискирен, отколкото в тази на плацебо, а представляващите интерес нежелани реакции и сериозни нежелани реакции (хиперкалиемия, хипотония и бъбречна дисфункция) са съобщавани по-често в групата на алискирен, отколкото в тази на плацебо.

**Амлодипин:**

При пациенти с хипертония еднократната дневна доза амлодипин осигурява клинично значимо намаляване на кръвното налягане както в легнало, така и в изправено положение през целия 24-часов интервал. Поради бавното начало на действието му, острата хипотония не е характерна при приложението на амлодипин.

При пациенти със стенокардия веднъж дневното прилагане на амлодипин увеличава общото време на физическо натоварване, времето до поява на стенокардни болки и времето до поява на депресия от 1 mm на ST-сегмента, като намалява както честотата на пристъпите от стенокардия, така и употребата на таблетки от глицерил тринитрат.

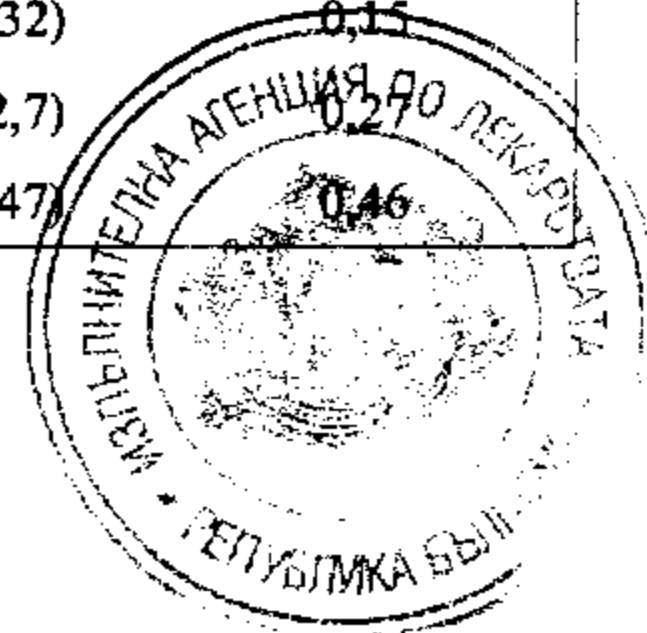
Амлодипин не се свързва с неблагоприятни метаболитни ефекти или промени в плазмените липиди и е подходящ за употреба при пациенти с астма, диабет и подагра.

*Употреба при пациенти с коронарна болест на сърцето (CAD)*

Ефективността на амлодипин при предотвратяване на клиничните събития при пациенти с коронарна болест на сърцето (CAD) е оценено в условията на независимо, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване, включвало 1997 пациенти; Сравняването на амлодипин спрямо еналаприл по отношение на границата на възникване на тромбоза (CAMELOT). От тези пациенти 663 са били лекувани с амлодипин 5-10 mg, 673 пациенти са били лекувани с еналаприл 10-20 mg и 655 пациенти са били лекувани с плацебо, прилагани като допълнение към стандартното лечение със статини, бета-блокери, диуретици и ацетилсалицилова киселина в продължение на 2 години. Основните резултати за ефикасността са представени в следната таблица. Резултатите показват, че лечението с амлодипин е свързано с по-малко на брой хоспитализации за стенокардия и за процедури за реваascularизация при пациентите с CAD.

**Честота на статистически значимите изходи от проучването CAMELOT**

Изходи	Честота на сърдечносъдовите събития, Брой (%)			Амлодипин спрямо Плацебо	
	Амлодипин	Плацебо	Еналаприл	Съотношение на риска (95% ДИ)	P стойност
<b>Основни критерии за окончателна оценка</b>					
Нежелани сърдечносъдови събития	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<b>Индивидуални компоненти</b>					
Коронарна реvascularизация	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Хоспитализация за стенокардия	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Нефатален МИ	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Мозъчен инсулт или ПИП	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Сърдечносъдова смърт	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Хоспитализация за ЗСН	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46



Реанимиране от сърдечен арест	0	4 (0,6)	1 (0,1)	Неприложимо	0,04
Нова поява на периферносъдова болест	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Съкращения: ЗСН = застойна сърдечна недостатъчност; ДИ = достоверен интервал; МИ = миокарден инфаркт; ПИП = преходен исхемичен пристъп.

#### *Използване при пациенти със сърдечна недостатъчност*

Хемодинамични проучвания и базиращи се на физическо натоварване клинични изпитвания при пациенти със сърдечна недостатъчност от Клас II-IV по NYHA са показали, че амлодипин не води до клинично влошаване според измерванията на издръжливост на физическо натоварване, левокамерна фракция на изтласкване и клинична симптоматика.

Едно плацебо-контролирано проучване (PRAISE), създадено с цел оценка на пациенти със сърдечна недостатъчност от Клас III-IV по NYHA, получаващи дигоксин, диуретици и ACE инхибитори, е показало, че амлодипин не води до повишаване на риска от смъртност или комбинирана смъртност и болестност от сърдечна недостатъчност.

При проследяващо, дългосрочно плацебо-контролирано проучване (PRAISE-2) върху амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност от Клас III и IV по NYHA без клинични симптоми или обективни находки, насочващи към или обусловени от исхемична болест, на стабилни дози от ACE инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипин няма ефект върху общата сърдечносъдова смъртност. В същата популация амлодипин е бил свързан с нарастване на броя на съобщенията за белодробен оток.

#### *Проучване Treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) (лечение за предотвратяване на миокарден инфаркт)*

С цел сравняване с по-нови терапии е било проведено рандомизирано, двойно-сляпо проучване върху заболяемост и смъртност, наречено Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) (антихипертонично и понижаващо липидите лечение за профилактика на сърдечен удар) за сравняване на нови лекарствени терапии: амлодипин 2,5-10 mg/ден (калциев антагонист) или лизиноприл 10-40 mg/d (ACE инхибитор) като лечение от първа линия, спрямо схемите с тиазиден диуретик, хлорталидон 12,5-25 mg/ден при лека до умерена хипертония.”

Рандомизирани са били общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 години или по-възрастни и са били проследявани в продължение на средно 4,9 години. Пациентите са имали поне един допълнителен рисков фактор, включително: предшестваш миокарден инфаркт или мозъчен удар (> 6 месеца преди включване в проучването) или документация за друго атеросклеротично сърдечносъдово заболяване (общо 51,5%), захарен диабет от тип 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана с електрокардиограма или ехокардиография (20,9%), тютюнопушене към момента на проучването (21,9%).

Първичният критерий за крайна оценка е бил съставна величина от фатална коронарна болест на сърцето или нефатален миокарден инфаркт. Не е установено наличие на статистически значима разлика по отношение на първичния критерий за крайна оценка между лечението на база амлодипин и лечението на база хлорталидон: Съотношението на риска (RR) е било 0,98 при 95% ДИ (0,90-1,07)  $p=0,65$ . Сред вторичните критерии за крайна оценка се установява, че статистически значимо по-висока е била честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставния комбиниран сърдечносъдов критерий за крайна оценка) в групата на амлодипин, в сравнение с групата на хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%, при съотношение на риска (RR) от 1,38 (95% ДИ [1,25-1,52]  $p<0,001$ ). Не е установено обаче наличие на статистически значима разлика по отношение на смъртността по всички причини между лечението на база амлодипин и лечението на база хлорталидон (относителният риск (RR) е бил 0,96 в 95% ДИ [0,89-1,02]  $p=0,20$ ).

#### Педиатрична популация

Липсват данни относно Липертанс при деца.

Европейската агенция по лекарствата, специално за продукта, освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Липертанс във всички подгрупи на педиатричната



популация за лечение на исхемични нарушения на коронарните артерии, хипертония и повишен холестерол (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

При проучване върху лекарствени взаимодействия при здрави индивиди, едновременното прилагане на аторвастатин 40 mg, периндоприл аргинин 10 mg и амлодипин 10 mg е довело до повишение с 23% на AUC на аторвастатин, което няма клинично значение. Максималната концентрация на периндоприл нараства с около 19%, но фармакокинетиката на периндоприлата - активният метаболит не се засяга. Честотата и степента на абсорбиране на амлодипин при съвместно приложение с аторвастатин и периндоприл не са се различавали значително от честотата и степента на абсорбиране на амлодипин при самостоятелно приложение.

### ***Аторвастатин:***

#### Абсорбция

След перорално приложение абсорбцията на аторвастатин е бърза; максимални плазмени концентрации (C<sub>max</sub>) се достигат до 1-2 часа. Степента на абсорбция нараства пропорционално на дозата на аторвастатин. След перорално приложение аторвастатин филмирани таблетки имат бионаличност от 95% до 99% в сравнение с пероралния разтвор. Абсолютната бионаличност на аторвастатин е приблизително 12% и системната наличност на HMG-CoA редуктазно-инхибиторната активност е приблизително 30%. Ниската системна наличност се отдава на пресистемен клирънс в стомашночревната лигавица и/или чрез метаболизъм при първо преминаване.

#### Разпределение

Средният обем на разпределение на аторвастатин е около 381 l. Свързването на аторвастатин с плазмените протеини е  $\geq 98\%$ .

#### Биотрансформация

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 до орто- и парахидроксилирани производни и различни продукти на бета-окислението. Независимо от останалите пътища, тези продукти по-нататък се метаболизират чрез глюкурониране. Инхибирането *in vitro* на HMG-CoA редуктазата от орто- и парахидроксилираните метаболити е еквивалентно на това от аторвастатина. Приблизително 70% от циркулиращата активност, инхибираща HMG-CoA редуктазата, се отдава на активни метаболити.

#### Елиминиране

Аторвастатин се елиминира предимно през жлъчката след чернодробен и/или екстрахепатален метаболизъм. Изглежда обаче, че аторвастатин не се подлага на значителна ентерохепатална рециркулация. Времето на полуелиминиране от плазмата на аторвастатина при хора е приблизително 14 часа. Полуживотът на активността, инхибираща HMG-CoA редуктазата, е приблизително 20 до 30 часа поради приноса на активните метаболити.

Аторвастатин е субстрат на чернодробните транспортери и на полипептидите, транспортиращи органични аниони 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3) транспортер. Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Установена е също така, че аторвастатин е субстрат на ефлуксните транспортери на P-гликопротеин (P-gp) и на протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP), което може да ограничи чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин.

#### Специални популации

**Пациенти в старческа възраст:** Плазмените концентрации на аторвастатина и активните му метаболити са по-високи при здрави индивиди в напреднала възраст, отколкото при млади хора, докато ефектите върху липидите са сравними с тези, установявани в популацията от млади пациенти.





*Пол:* Концентрациите на аторвастатин и активните му метаболити са различни при мъже и при жени (жени: приблизително 20% по-високи за C<sub>max</sub> и приблизително 10% по-ниски за AUC). Тези разлики нямат клинично значение, не водят до клинично значими разлики в ефектите върху липидите при мъжете и при жените.

*Бъбречно увреждане:* Бъбречните заболявания не влияят върху плазмените концентрации и ефектите върху липидите на аторвастатин и на активните му метаболити.

*Чернодробно увреждане:* Плазмените концентрации на аторвастатин и активните му метаболити са подчертано по-високи (около 16 пъти според C<sub>max</sub> и приблизително 11 пъти според AUC) при пациенти с хронична алкохолна чернодробна болест (Child-Pugh B).

*SLCO1B1 полиморфизъм:* Чернодробното поемане на всички HMG-CoA редуктазни инхибитори, включително и на аторвастатин, включва участието на транспортера OATP1B1. При пациенти с SLCO1B1 полиморфизъм съществува риск от повишена експозиция на аторвастатин, която може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж. точка 4.4). Полиморфизмът на гена, кодиращ OATP1B1 (SLCO1B1 с.521CC) е свързан с 2,4-пъти по-висока експозиция на аторвастатин (AUC), отколкото при индивиди без този генотипен вариант (с.521TT). При тези пациенти е възможно и генетично увреждане на чернодробно поемане. Възможните последици за ефикасността не са установени.

### ***Периндоприл:***

#### **Абсорбция**

След перорално приложение абсорбцията на периндоприл е бърза, а пиковата концентрация се достига до 1 час. Плазменият полуживот на периндоприл е равен на 1 час.

#### **Биотрансформация**

Периндоприлът е прекурсор. Двадесет и седем процента от приложената доза периндоприл достигат циркулацията под формата на активния метаболит периндоприлат. Освен активния периндоприлат периндоприл дава още пет метаболита, които са неактивни. Пикови плазмени концентрации на периндоприлат се достигат в рамките на 3 до 4 часа.

Приемът на храна намалява конверсията до периндоприлат, оттам и бионаличността, поради което периндоприл аргинин трябва да се прилага перорално като еднократна дневна доза сутрин преди хранене.

#### **Линейност**

Доказана е линейна зависимост между дозата на периндоприл и плазмената му експозиция.

#### **Разпределение**

Обемът на разпределение е около 0,2 l/kg за несвързания периндоприлат. Степента на свързване на периндоприлат с плазмените протеини е 20%, особено с ангиотензин-конвертиращия ензим, но зависи от концентрацията.

#### **Елиминиране**

Периндоприлат се елиминира с урината и крайният елиминационен полуживот на несвързаната фракция е около 17 часа, в резултат на което се постига стационарно състояние в рамките на 4 дни.

#### **Специални популации**

*Пациенти в старческа възраст:* При пациенти в напреднала възраст, както и при пациенти със сърдечна или бъбречна недостатъчност, елиминирането на периндоприлат е намалено.

*Бъбречно увреждане:* Желателно е коригиране на дозата при бъбречна недостатъчност в зависимост от степента на увреждане (креатининов клирънс).

Клирънсът на периндоприлат при диализа е равен на 70 ml/min.

*При пациенти с цирроза:* Фармакокинетиката на периндоприл се променя при пациенти с цирроза: чернодробният клирънс на родителската молекула намалява наполовина. Не намалява обаче количеството на образувания периндоприлат и поради това не се налага корекция на дозата (вж. точки 4.2 и 4.4).



## **Амлодипин:**

### **Абсорбция**

След перорално приложение на терапевтични дози амлодипин се абсорбира добре с пикови кръвни нива между 6 и 12 часа след приема. Изчислената абсолютна бионаличност е между 64 и 80%. Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

### **Разпределение**

Обемът на разпределение е около 21 l/kg. *In vitro* проучвания показват, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини.

### **Биотрансформация и елиминиране**

Крайният полуживот на елиминиране от плазмата е около 35-50 часа и е съвместим с еднократно дневно дозиране. Амлодипин се метаболизира във висока степен от черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от първоначалното съединение и 60% от метаболитите се екскретират в урината.

### **Специални популации**

*Чернодробно увреждане:* Съществуват силно ограничени клинични данни относно приемането на амлодипин от пациенти с нарушена чернодробна функция. Пациенти с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин в резултат на удължения полуживот и повишаването на AUC с около 40-60%.

*Пациенти в старческа възраст:* Времето за достигане на максимална плазмена концентрация на амлодипин е сходно при лица в напреднала възраст и при по-млади лица. Клирънсът на амлодипин показва тенденция към по-ниски стойности с последващо повишение на AUC и елиминационния полуживот при пациенти в напреднала възраст. Нарастването на AUC (площта под кривата време-концентрация) и времето на полуелиминиране при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са били според очакваното за проучваната възрастова група пациенти.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Не са провеждани предклинични проучвания върху Липертанс.

### **Аторвастатин:**

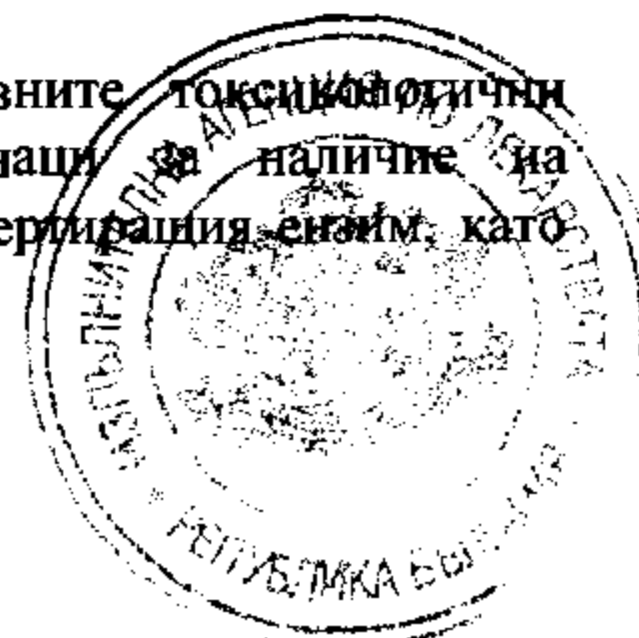
*Репродуктивна токсичност и ефекти върху фертилитета:* От експериментални проучванията върху животни има доказателства, че HMG-CoA редуктазните инхибитори може да засегнат развитието на ембрионите или фетуса. При плъхове, зайци и кучета аторвастатин не проявява ефект върху фертилитета и не е бил тератогенен. При токсични за майката дози при плъхове и зайци обаче е наблюдавана токсичност за плода. При плъхове след експозиция на майките на високи дози аторвастатин е наблюдавано забавено развитие на поколението и намалена постнатална преживяемост. При плъхове съществуват данни за преминаване през плацентата. При плъхове плазмените концентрации на аторвастатин са подобни на тези в кърмата. Не е известно дали аторвастатин и метаболитите му се екскретират в кърмата.

*Карциногенеза, мутагенеза:* Аторвастатин е бил негативен за мутагенен и кластогенен потенциал при набор от 4 теста *in vitro* и при едно изследване *in vivo*. Не е установено аторвастатин да е карциногенен при плъхове, но във високи дози при мишки (постигащи 6-11 пъти стойността на AUC<sub>0-24h</sub>, която се достига при хора при най-високата препоръчвана доза) дава хепатоцелуларни аденоми при мъжките животни и хепатоцелуларни карциноми при женските.

### **Периндоприл:**

*Хронична токсичност:* При проучвания за хронична токсичност при перорален прием (плъхове и маймуни) целевият орган е бъбрекът при обратимост на уврежданията.

*Репродуктивна токсичност и ефект върху фертилитета:* Репродуктивните токсикологични проучвания (плъхове, мишки, зайци и маймуни) не показват признаци за наличие на ембриотоксичност или тератогенност. За инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим, като



клас обаче е установено, че индуцират нежелани реакции върху късното развитие на плода, които водят до смърт на плода и вродени ефекти при гризачи и зайци: наблюдавани са бъбречни лезии и повишаване на перинаталната и постнаталната смъртност. Фертилитетът не е бил нарушен нито при мъжки, нито при женски плъхове.

*Карциногенеза, мутагенеза:* Не е установена мутагенност нито при *in vitro*, нито при *in vivo* проучвания. Не е наблюдавана карциногенност при дългосрочни проучвания при плъхове и мишки.

**Амлодипин:**

*Репродуктивна токсичност:* Проучвания за репродуктивна токсичност при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на потомството при дози, приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

*Нарушения на фертилитета:* Няма ефекти върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки за 64 дни и женски за 14 дни преди оплождане) в дози над 10 mg/kg/ден (8 пъти\* по-високи от максимално препоръчителната за хора доза от 10 mg, изчислена на база mg/m<sup>2</sup>). В друго проучване, в което мъжки плъхове са били третирани с амлодипин безилат за 30 дни в дози, сравними с тези при човека на базата mg/kg, се установява намаляване в плазмата на фоликулостимулиращия хормон и на тестостерона, както и намаляване на плътността на спермата и на броя на зрелите сперматозоиди и сертолиевы клетки.

*Карциногенеза, мутагенеза:* Плъхове и мишки, третирани с амлодипин, добавян в храната им в продължение на две години в концентрации, изчислени така, че да осигурят нива на дневната доза от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден, не показват признаци на карциногенност. Най-високата доза (при мишки – равна на, а при плъхове – двойно\* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена за mg/m<sup>2</sup>) е била близка до максималната поносима доза за мишки, но не и за плъхове. Проучванията за мутагенност не показват лекарствено обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

\*изчислена за пациенти с тегло 50 kg

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

*Сърцевина на таблетката:*

Лактоза монохидрат  
Калциев карбонат (E170)  
Хидроксипропилцелулоза (E463)  
Натриев гликолат от нишесте (тип А)  
Микрокристална целулоза (E460)  
Малтодекстрин  
Магнезиев стеарат (E470b)

*Филмиращо покритие на таблетките:*

Глицерол (E422)  
Хипромелоза (E464)  
Макрогол 6000  
Магнезиев стеарат (E470b)  
Титанов диоксид (E171)  
Жълт железен оксид (E172)

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.



### 6.3 Срок на годност

2 години

Таблетките са стабилни 100 дни след отваряне в контейнер за 100 таблетки от полиетилен с висока плътност.

### 6.4 Специални условия на съхранение

PP контейнер: Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

HDPE контейнер (всички, освен съдържащите 40/10/10 mg активни вещества): Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

HDPE контейнер (съдържащите 40/10/10 mg активни вещества): Да се съхранява под 30°C.

Съхранявайте контейнера плътно затворен, за да се предпази от влага.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

10 филмирани таблетки в полипропиленов контейнер за таблетки, затварящ се със запушалка от полиетилен с ниска плътност (наличен само за дозовата единица 10/5/5/ mg). Запушалката съдържа сушител. Контейнерът за таблетки тип 10/5/5 mg е снабден с редуктор на притока на въздух от LDPE (полиетилен с ниска плътност).

28 филмирани таблетки в полипропиленов контейнер за таблетки, затварящ се със запушалка от полиетилен с ниска плътност. Запушалката съдържа сушител. Контейнерът за таблетки тип 10/5/5 mg е снабден с редуктор на притока на въздух от LDPE (полиетилен с ниска плътност).

30 филмирани таблетки в полипропиленов контейнер за таблетки, затварящ се със запушалка от полиетилен с ниска плътност. Запушалката съдържа сушител. Контейнерът за таблетки тип 10/5/5 mg е снабден с редуктор на притока на въздух от LDPE (полиетилен с ниска плътност).

100 филмирани таблетки в контейнер за таблетки от полиетилен с висока плътност, със завинтваща се запушалка от полипропилен. Контейнерът за таблетки съдържа сушителни капсули.

Кутия с 10, 28, 30, 84 (3 контейнера за таблетки по 28), 90 (3 контейнера за таблетки от по 30) или 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Франция

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Reg. №: 20150389; 20150390;20150391;20150392;20150393

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА  
УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 13.11.2015 г.

Дата на последно подновяване: 11.06.2020 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА: 04/2023 г.**

