

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Triveram, 10 mg + 5 mg + 5 mg, tabletki powlekane
Triveram, 20 mg + 5 mg + 5 mg, tabletki powlekane
Triveram, 20 mg + 10 mg + 5 mg, tabletki powlekane
Triveram, 20 mg + 10 mg + 10 mg, tabletki powlekane
Triveram, 40 mg + 10 mg + 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 10,82 mg atorwastatyny wapniowej trójwodnej, co odpowiada 10 mg atorwastatyny, 5 mg peryndoprylu z arginina, co odpowiada 3,40 mg peryndoprylu oraz 6,94 mg amlodypiny bezylanu, co odpowiada 5 mg amlodypiny.

Jedna tabletki powlekana zawiera 21,64 mg atorwastatyny wapniowej trójwodnej, co odpowiada 20 mg atorwastatyny, 5 mg peryndoprylu z arginina, co odpowiada 3,40 mg peryndoprylu oraz 6,94 mg amlodypiny bezylanu, co odpowiada 5 mg amlodypiny.

Jedna tabletki powlekana zawiera 21,64 mg atorwastatyny wapniowej trójwodnej, co odpowiada 20 mg atorwastatyny, 10 mg peryndoprylu z arginina, co odpowiada 6,79 mg peryndoprylu oraz 6,94 mg amlodypiny bezylanu, co odpowiada 5 mg amlodypiny.

Jedna tabletki powlekana zawiera 21,64 mg atorwastatyny wapniowej trójwodnej, co odpowiada 20 mg atorwastatyny, 10 mg peryndoprylu z arginina, co odpowiada 6,79 mg peryndoprylu oraz 13,87 mg amlodypiny bezylanu, co odpowiada 10 mg amlodypiny.

Jedna tabletki powlekana zawiera 43,28 mg atorwastatyny wapniowej trójwodnej, co odpowiada 40 mg atorwastatyny, 10 mg peryndoprylu z arginina, co odpowiada 6,79 mg peryndoprylu oraz 13,87 mg amlodypiny bezylanu, co odpowiada 10 mg amlodypiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna (27,46 mg - dla produktu Triveram, 10 mg + 5 mg + 5 mg; 54,92 mg - dla produktu Triveram, 20 mg + 5 mg + 5 mg, dla produktu Triveram, 20 mg + 10 mg + 5 mg i dla produktu Triveram, 20 mg + 10 mg + 10 mg; 109,84 mg - dla produktu Triveram, 40 mg + 10 mg + 10 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Triveram, 10 mg + 5 mg + 5 mg: żółta, okrągła tabletki powlekana o średnicy 7 mm, o promieniu krzywizny 25 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „1” po jednej stronie oraz „☞” po drugiej stronie.

Triveram, 20 mg + 5 mg + 5 mg: żółta, okrągła tabletki powlekana o średnicy 8,8 mm, o promieniu krzywizny 32 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „2” po jednej stronie oraz „☞” po drugiej stronie.

Triveram, 20 mg + 10 mg + 5 mg: żółta, kwadratowa tabletki powlekana o długości boku 9 mm, o promieniu krzywizny 16 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „3” po jednej stronie oraz „☞” po drugiej stronie.

Triveram, 20 mg + 10 mg + 10 mg: żółta, podłużna tabletki powlekana o długości 12,7 mm i szerokości 6,35 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „4” po jednej stronie oraz „☞” po drugiej stronie.

Triveram, 40 mg + 10 mg + 10 mg: żółta, podłużna tabletki powlekana o długości 16 mm i szerokości 8 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „5” po jednej stronie oraz „☞” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Triveram jest wskazany w leczeniu substytucyjnym nadciśnienia tętniczego samoistnego i (lub) stabilnej choroby wieńcowej, powiązanej z pierwotną hipercholesterolemią lub hiperlipidemią mieszaną, u dorosłych pacjentów skutecznie leczonych atorwastatyną, peryndoprylem i amlodypiną, podawanymi jednocześnie w tych samych dawkach jak w produkcie złożonym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zwykła dawka to jedna tabletką raz na dobę.

Produkt złożony nie jest odpowiedni do rozpoczynania terapii.

Jeśli jest konieczna zmiana dawkowania, należy dostosować dawki poszczególnych składników.

Zaburzenie czynności nerek (patrz punkt 4.4)

Triveram można podawać pacjentom z klirensiem kreatyniny ≥ 60 ml/min i nie jest odpowiedni dla pacjentów z klirensiem kreatyniny < 60 ml/min. U takich pacjentów zaleca się indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych składników.

Pacjenci w podeszłym wieku (patrz punkty 4.4 i 5.2)

Pacjentów w podeszłym wieku można leczyć produktem Triveram zależnie od czynności nerek.

Zaburzenie czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2)

Triveram należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. Triveram jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Triveram u dzieci i młodzieży. Nie ma dostępnych danych. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę Triveram należy przyjmować w pojedynczej dawce raz na dobę, rano, przed posiłkiem.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, którykolwiek inhibitor konwertazy angiotensyny (inhibitor ACE), pochodne dihydropirydyny, statyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynna choroba wątroby lub niewyjaśnione, utrzymujące się zwiększone aktywności aminotransferaz przekraczające 3-krotnie górną granicę normy.
- Podczas ciąży, karmienia piersią i u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących odpowiednich metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. przerostowa kardiomiopatia zawężająca i zwężenie zastawki aortalnej wysokiego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca.
- Obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quinckego), związany z uprzednim leczeniem inhibitorami ACE, w wywiadzie.
- Wrodzony lub idiopatyczny obrzęk naczynioruchowy.
- Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi aliskiren u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek (współczynnik filtracji kłębuszkowej, GFR < 60 ml/min/1,73 m²), patrz punkty 4.5 i 4.5.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane z atorwastatyną, peryndoprylem i amlodypiną, dotyczą także produktu Triveram.

Wpływ na wątrobę

Ze względu na zawartość atorwastatyny w produkcie Triveram, należy okresowo przeprowadzać badania czynności wątroby. Pacjentów, u których wystąpią jakiegokolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazujące na zaburzenie czynności wątroby, należy poddać badaniom czynności wątroby. Pacjentów, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz, należy monitorować aż do ustąpienia zaburzeń. W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz, większego niż trzykrotna wartość górnej granicy normy, zaleca się zmniejszenie dawki atorwastatyny za pomocą poszczególnych składników lub odstawienie atorwastatyny (patrz punkt 4.8). Triveram należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy spożywają znaczne ilości alkoholu i (lub) przebyli chorobę wątroby.

Rzadko stosowanie inhibitorów ACE było związane z wystąpieniem zespołu rozpoczynającego się od żółtaczk cholestatycznej oraz prowadzącego do rozwoju piorunującej martwicy wątroby i (czasami) zgonu. Mechanizm tego zespołu nie jest wyjaśniony. U pacjentów otrzymujących Triveram, u których rozwinęła się żółtaczka, lub u których obserwuje się znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, należy przerwać leczenie produktem Triveram i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne (patrz punkt 4.8).

Okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony i wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby; nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Może być konieczne monitorowanie pacjentów leczonych produktem Triveram i mających ciężkie zaburzenie czynności wątroby.

Biorąc pod uwagę działanie atorwastatyny, peryndoprylu i amlodypiny, Triveram jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby lub z niewyjaśnionymi, utrzymującymi się zwiększonymi aktywnościami aminotransferaz, przekraczającymi 3-krotnie górną granicę normy. Triveram należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby oraz u pacjentów, którzy spożywają znaczne ilości alkoholu i (lub) z przebytą chorobą wątroby. Jeśli jest konieczna zmiana dawkowania, dostosowania dawki należy dokonać za pomocą poszczególnych składników.

Wpływ na mięśnie szkieletowe

Atorwastatyna, podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może w rzadkich przypadkach wpływać na mięśnie szkieletowe i powodować bóle mięśniowe, zapalenie mięśni i miopatię, która może prowadzić do rhabdomyolizy, stanu potencjalnie zagrażającego życiu, charakteryzującego się znacznym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej (>10-krotnej górnej granicy normy), mioglobinemią i mioglobinurią, co może prowadzić do niewydolności nerek.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po ciężkim wysiłku fizycznym oraz w przypadku występowania innych przyczyn zwiększających jej aktywność, ponieważ wówczas właściwa interpretacja wyników jest bardzo trudna. Jeśli podczas pierwszego oznaczania aktywność CK jest istotnie zwiększona (> 5-krotnej górnej granicy normy), pomiaru należy dokonać ponownie po 5-7 dniach w celu potwierdzenia wyników.

Przed leczeniem:

Atorwastatynę należy przepisywać z ostrożnością pacjentom, u których występują czynniki predysponujące do rhabdomyolizy. Przed rozpoczęciem leczenia statynami należy oznaczyć aktywność kinazy kreatynowej w następujących przypadkach:

- zaburzenie czynności nerek;
- niedoczynność tarczycy;

- choroby mięśni lub występowanie dziedzicznych chorób mięśni w wywiadzie rodzinnym;
- wcześniejsze wystąpienie uszkodzeń mięśni po stosowaniu statyn lub fibratów;
- choroba wątroby w wywiadzie i (lub) spożywanie dużych ilości alkoholu;
- u osób w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) konieczność wykonania takich badań powinna być rozpatrywana w kontekście innych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia rabdomiolizy;
- w sytuacjach, w których stężenie statyny w osoczu może być zwiększone, np. interakcje (patrz punkt 4.5) oraz specjalne grupy pacjentów, w tym podgrupy genetyczne (patrz punkt 5.2).

W takich sytuacjach należy rozważyć ryzyko leczenia względem możliwych korzyści, zaleca się także kontrolowanie objawów klinicznych.

Jeśli aktywność CK jest w oznaczeniu początkowym istotnie zwiększona (> 5-krotnej górnej granicy normy), nie należy rozpoczynać leczenia.

Podczas leczenia:

- Należy nakazać pacjentom niezwłoczne zgłaszanie wystąpienia bólów mięśniowych, kurczów lub osłabienia mięśni, zwłaszcza jeśli towarzyszy temu ogólne złe samopoczucie lub gorączka.
- Jeśli objawy te wystąpią u pacjenta przyjmującego produkt Triveram, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli jest ona istotnie zwiększona (> 5-krotnej górnej granicy normy), leczenie należy przerwać.
- Jeśli objawy ze strony mięśni są znacznie nasilone i na co dzień wywołują dyskomfort u pacjenta, to wówczas, nawet gdy aktywność CK jest \leq 5-krotnej górnej granicy normy, należy rozważyć przerwanie terapii.
- Jeśli objawy ustąpią, a aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne włączenie atorwastatyny lub innej statyny w najmniejszej dawce i przy ścisłej kontroli klinicznej.
- Leczenie produktem Triveram musi być natychmiast przerwane, jeśli wystąpi klinicznie istotne zwiększenie aktywności CK (> 10-krotnej górnej granicy normy) lub gdy wystąpi rabdomioliza, bądź podejrzewa się jej wystąpienie.

Jednoczesne leczenie innymi produktami leczniczymi

Ze względu na zawartość atorwastatyny w produkcie, ryzyko wystąpienia rabdomiolizy jest zwiększone, gdy produkt Triveram jest podawany jednocześnie z pewnymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory CYP3A4 lub białek transportowych (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol oraz inhibitory proteazy HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, itd.). Ryzyko miopatii może być również zwiększone podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, erytromycyny, niacyny oraz ezetymibu, telaprewiru lub typranawiru w skojarzeniu z rytonawirem. W miarę możliwości należy rozważyć zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych (nie wykazujących interakcji) zamiast wymienionych powyżej.

Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. *immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami.

W przypadkach konieczności jednoczesnego stosowania wymienionych produktów leczniczych z produktem Triveram, należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko związane z jednoczesnym leczeniem. Jeśli pacjenci otrzymują produkty lecznicze zwiększające stężenie atorwastatyny w osoczu, zaleca się zastosowanie mniejszej dawki maksymalnej atorwastatyny, dlatego należy rozważyć zmniejszenie dawki za pomocą poszczególnych składników. Dodatkowo, w przypadku silnych inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyny i zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną tych pacjentów (patrz punkt 4.5).

Ze względu na składnik - atorwastatynę, produktu Triveram nie należy jednocześnie podawać z produktami stosowanymi ogólnie, zawierającymi kwas fusydowy, lub w ciągu 7 dni od zaprzestania

leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego jest niezbędne, leczenie statynami należy przerwać na cały czas trwania leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów otrzymujących jednocześnie kwas fusydowy i statyny zgłaszano przypadki rhabdomyolizy (w tym przypadki zgonów), patrz punkt 4.5. Należy poinformować pacjenta, aby natychmiast skonsultował się z lekarzem, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy osłabienia mięśni, ból lub tkliwość mięśni.

Leczenie statynami może być wznowione siedem dni po podaniu ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, kiedy niezbędne jest długotrwałe ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego, na przykład w leczeniu ciężkich zakażeń, konieczność jednoczesnego podawania produktu Triveram i kwasu fusydowego należy rozważyć jedynie indywidualnie dla każdego pacjenta i pod ścisłym nadzorem lekarza.

Śródmiąższowa choroba płuc

Zgłaszano pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc w trakcie leczenia niektórymi statynami, szczególnie w terapii długookresowej (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel i ogólne pogorszenie stanu zdrowia (zmęczenie, utratę masy ciała i gorączkę). W razie podejrzenia śródmiąższowej choroby płuc u pacjenta należy przerwać leczenie produktem Triveram.

Cukrzyca

Istnieją dowody wskazujące, że statyny jako grupa leków zwiększają stężenie glukozy i u niektórych pacjentów z dużym ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować stopień hiperglikemii, przy którym właściwe jest formalne leczenie cukrzycy. Jednakże zmniejszenie ryzyka dotyczącego naczyń, powodowane przez statyny, przeważa to ryzyko, i z tego względu nie powinno być ono przyczyną przerwania terapii produktem Triveram. Podczas leczenia produktem Triveram pacjenci obarczeni ryzykiem (ze stężeniem glukozy na czczo 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², ze zwiększonym stężeniem triglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) powinni być monitorowani zarówno pod względem objawów klinicznych jak i parametrów biochemicznych, zgodnie z krajowymi wytycznymi.

U pacjentów chorych na cukrzycę, leczonych doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, należy ściśle monitorować stężenie glukozy podczas pierwszego miesiąca leczenia lekami zawierającymi inhibitor ACE, takimi jak Triveram (patrz punkt 4.5).

Niewydolność serca

Triveram należy ostrożnie stosować u pacjentów z niewydolnością serca. W długookresowym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (III i IV klasa wg NYHA), zanotowano większą częstość wystąpienia obrzęku płuc u pacjentów stosujących amlodypinę, w porównaniu z pacjentami stosującymi placebo (patrz punkt 5.1). Leki zawierające antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy ostrożnie stosować u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Niedociśnienie tętnicze

Inhibitory ACE, takie jak peryndopryl, mogą powodować nadmierne obniżenie ciśnienia tętniczego. Objawowe niedociśnienie tętnicze występuje rzadko u pacjentów z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym, pojawia się częściej u pacjentów odwodnionych, np. z powodu stosowania leków moczopędnych, diety ubogosodowej, dializ, gdy występuje biegunka lub wymioty, lub u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem reninozależnym (patrz punkty 4.5 i 4.8). U pacjentów z objawową niewydolnością serca związaną z niewydolnością nerek lub bez niewydolności nerek, obserwowano objawowe niedociśnienie tętnicze. Jest to najbardziej prawdopodobne u pacjentów z cięższym stopniem niewydolności serca, na co wskazuje stosowanie dużych dawek pętlowych leków moczopędnych, hiponatremia lub czynnościowe zaburzenie nerek. Pacjentów ze zwiększonym ryzykiem objawowego niedociśnienia tętniczego należy dokładnie kontrolować podczas rozpoczynania terapii i dostosowania dawki (patrz punkty 4.2 i 4.8). Podobne rozważania dotyczą także pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub chorobą naczyń mózgowych, u których nadmierny spadek ciśnienia tętniczego może powodować zawał mięśnia serca lub incydent naczyniowo-mózgowy. W przypadku wystąpienia niedociśnienia tętniczego, pacjenta należy położyć na plecach

oraz, jeżeli jest to konieczne, podać dożylnie roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Wystąpienie przemijającego niedociśnienia tętniczego nie jest przeciwwskazaniem do podania dalszych dawek, co zazwyczaj odbywa się bez trudności, gdy ciśnienie tętnicze zwiększy się po zwiększeniu objętości wewnątrznaczyniowej.

U niektórych pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, po peryndoprylu może wystąpić dodatkowe obniżenie ciśnienia krwi. Jest to spodziewany wpływ leku i zwykle nie jest przyczyną przerwania leczenia. Jeśli niedociśnienie tętnicze staje się objawowe, może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia produktem Triveram.

Zwężenie zastawki aortalnej i mitralnej

Tak jak w przypadku innych leków zawierających inhibitory ACE takie jak peryndopryl, Triveram należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze zwężeniem zastawki mitralnej lub znaczącym zwężeniem zastawki aortalnej, które nie jest zwężeniem dużego stopnia. Stosowanie produktu Triveram jest przeciwwskazane u pacjentów ze znacznym zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (patrz punkt 4.3).

Przeszczepienie nerki

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania peryndoprylu z arginina u pacjentów po świeżym przeszczepieniu nerki.

Zaburzenie czynności nerek

Triveram może być stosowany u pacjentów z klirensiem kreatyniny ≥ 60 ml/min i nie jest odpowiedni dla pacjentów z klirensiem kreatyniny < 60 ml/min (umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności nerek). U takich pacjentów zaleca się indywidualne dostosowanie dawki poszczególnych składników. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek rutynowe monitorowanie stężenia potasu i kreatyniny jest częścią prawidłowego postępowania medycznego (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z objawową niewydolnością serca, niedociśnienie tętnicze występujące po rozpoczęciu terapii inhibitorami ACE takim jak peryndopryl może prowadzić do dalszego zaburzenia czynności nerek. W takiej sytuacji zgłaszano wystąpienie ostrej niewydolności nerek, zwykle przemijającej.

U niektórych pacjentów z obustronnym zwężeniem tętnic nerkowych lub zwężeniem tętnicy nerkowej jedynej nerki, którzy byli leczeni inhibitorami ACE, obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zwykle przemijające po przerwaniu leczenia. Dotyczy to szczególnie pacjentów z niewydolnością nerek. W przypadku nadciśnienia nerkowo-naczyniowego istnieje także zwiększone ryzyko ciężkiego niedociśnienia tętniczego i niewydolności nerek.

U niektórych pacjentów z nadciśnieniem tętniczym bez uprzedniej choroby naczyń nerkowych obserwowano zwiększenie stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy, zazwyczaj nieznaczne i przemijające, zwłaszcza w sytuacjach, kiedy peryndopryl był stosowany jednocześnie z lekiem moczopędnym. Objawy takie z większym prawdopodobieństwem mogą wystąpić u pacjentów z istniejącym zaburzeniem czynności nerek. Może być konieczne zmniejszenie dawki i (lub) odstawienie leku moczopędnego, i (lub) produktu Triveram.

U pacjentów z niewydolnością nerek amlodypina może być stosowana w zwykłych dawkach. Zmiany stężeń amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem zaburzenia czynności nerek. Amlodypiny nie można usunąć za pomocą dializy.

Nie badano działania preparatu złożonego Triveram u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Dawki produktu Triveram powinny być takie, aby odpowiadały zalecanym dawkom poszczególnych składników przyjmowanych oddzielnie.

Pacjenci poddawani hemodializie

U pacjentów poddawanych dializie z użyciem błon o dużej przepuszczalności (*high-flux*) i leczonych jednocześnie inhibitorem ACE, zgłaszano występowanie reakcji rzekomoanafilaktycznych. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie błon dializacyjnych innego typu lub leku przeciwnadciśnieniowego z innej grupy.

Nadwrażliwość/Obrzęk naczynioruchowy

Rzadko zgłaszano obrzęk naczynioruchowy twarzy, kończyn, warg, błon śluzowych, języka, głośni i (lub) krtani u chorych leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem (patrz punkt 4.8). Obrzęk może wystąpić w każdym momencie leczenia. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać stosowanie produktu Triveram, a pacjent powinien być obserwowany do czasu całkowitego ustąpienia objawów. Gdy obrzęk obejmuje tylko twarz i wargi, zaburzenia zazwyczaj ustępują bez leczenia, jednak można zastosować leki przeciwhistaminowe w celu złagodzenia objawów.

Obrzęk naczynioruchowy związany z obrzękiem krtani może powodować zgon. W przypadku, gdy obrzęk obejmuje język, głośnie lub krtań, co mogłoby spowodować niedrożność dróg oddechowych, należy natychmiast zastosować leczenie ratujące życie, czyli podanie adrenaliny i (lub) udrożnienie dróg oddechowych. Pacjent powinien być pod ścisłą opieką lekarską do czasu całkowitego i trwałego ustąpienia objawów.

U pacjentów, u których w przeszłości występował obrzęk naczynioruchowy niezwiązany z przyjmowaniem inhibitorów ACE, może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego podczas leczenia produktem Triveram (patrz punkt 4.3).

Obrzęk jelit był rzadko obserwowany u pacjentów leczonych inhibitorami ACE. Pacjenci zgłaszali bóle brzucha (z nudnościami lub wymiotami albo bez nudności lub wymiotów); w niektórych przypadkach objawy te nie były poprzedzone obrzękiem twarzy, a aktywność esterazy C-1 była prawidłowa. Obrzęk naczynioruchowy był diagnozowany w oparciu o procedury medyczne obejmujące tomografię komputerową, badanie ultrasonograficzne lub zabieg chirurgiczny. Objawy obrzęku ustępowały po odstawieniu inhibitora ACE. Obrzęk naczynioruchowy jelit należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej pacjentów leczonych produktem Triveram, u których występuje ból brzucha.

Jednoczesne stosowanie inhibitorów mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus)

U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus) może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka, z zaburzeniem lub bez zaburzenia oddychania), patrz punkt 4.5.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas aferezy LDL

Rzadko u pacjentów otrzymujących inhibitory ACE, podczas aferezy lipoprotein (LDL) o małej gęstości z użyciem siarczanu dekstranu, obserwowano zagrażające życiu reakcje rzekomoanafilaktyczne. Reakcji tych unikano przez tymczasowe odstawienie inhibitora ACE przed każdą aferezą. Z tego względu produkt Triveram należy tymczasowo odstawić przed każdą aferezą.

Reakcje rzekomoanafilaktyczne podczas leczenia odczulającego

U pacjentów przyjmujących produkty zawierające inhibitor ACE takie jak Triveram podczas leczenia odczulającego (np. jadem owadów błonkoskrzydłych), występowały reakcje rzekomoanafilaktyczne. U tych samych pacjentów można uniknąć występowania tych reakcji poprzez tymczasowe odstawienie inhibitorów ACE, jakkolwiek reakcje nawracały po nieumyślnym wznowieniu leczenia.

Neutropenia/Agranulocytoza/Małopłytkowość/Niedokrwistość

U pacjentów otrzymujących inhibitory ACE obserwowano neutropenię lub agranulocytozę, małopłytkowość i niedokrwistość. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i bez żadnych innych powikłań neutropenia występuje rzadko. Szczególnie ostrożnie należy stosować produkt Triveram u pacjentów z kolagenozą naczyń, stosujących leki immunosupresyjne, leczonych allopurynolem lub prokainamidem, lub gdy czynniki te występują jednocześnie, szczególnie jeśli wcześniej rozpoznano niewydolność nerek. U niektórych z tych pacjentów rozwinęły się ciężkie zakażenia, które w kilku przypadkach były odporne na intensywne leczenie antybiotykami. Jeśli Triveram jest stosowany u takich pacjentów, zaleca się okresowe badanie liczby krwinek białych, a pacjentów należy poinformować o konieczności zgłaszania każdego objawu zakażenia (np. ból gardła, gorączka).

Rasa

Inhibitory ACE częściej powodują obrzęk naczynioruchowy u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras. Produkt Triveram, zawierający inhibitor ACE - peryndopryl, może być mniej skuteczny w obniżaniu ciśnienia krwi u pacjentów rasy czarnej niż u pacjentów innych ras, prawdopodobnie z powodu częstszej u pacjentów rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym małej aktywności reninowej osocza.

Kaszel

Podczas stosowania inhibitorów ACE obserwowano kaszel. Charakteryzuje się on tym, że jest suchy, uporczywy oraz ustępuje po przerwaniu leczenia. W diagnostyce różnicowej kaszlu u pacjentów leczonych produktem Triveram należy rozważyć, czy kaszel nie jest wywołany przez inhibitor ACE.

Zabiegi chirurgiczne/Znieczulenie

U pacjentów poddawanych rozległym zabiegom chirurgicznym lub znieczuleniu środkami powodującymi niedociśnienie tętnicze, Triveram może blokować powstawanie angiotensyny II wtórne do kompensacyjnego uwalniania reniny. Leczenie należy przerwać na jeden dzień przed zabiegiem chirurgicznym. Jeżeli wystąpi niedociśnienie tętnicze i rozważa się taki mechanizm, można je skorygować poprzez zwiększenie objętości płynów.

Hiperkaliemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami ACE, w tym peryndoprylem, obserwowano zwiększenie stężenia potasu w surowicy. Czynniki ryzyka hiperkaliemii są: niewydolność nerek, pogorszona czynność nerek, wiek (powyżej 70 lat), cukrzyca, współistniejące inne czynniki, w szczególności odwodnienie, ostra dekompensacja układu krążenia, kwasica metaboliczna oraz jednoczesne stosowanie leków moczopędnych oszczędzających potas (np.: spironolakton, eplerenon, triamteren lub amilorid), suplementy potasu lub zamienniki soli zawierające potas; lub też u pacjentów, którzy przyjmują inne leki powodujące zwiększenie stężenia potasu w surowicy (np. heparyna). Zastosowanie suplementów potasu, leków moczopędnych oszczędzających potas lub zamienników soli zawierających potas, zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, może doprowadzić do istotnego zwiększenia stężenia potasu w surowicy. Hiperkaliemia może powodować ciężkie, czasami prowadzące do zgonu zaburzenia rytmu serca. Jeżeli jednoczesne stosowanie produktu Triveram i któregośkolwiek z wyżej wymienionych środków uważa się za właściwe, zaleca się zachowanie ostrożności oraz częstą kontrolę stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie z litem

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania litu oraz leków zawierających peryndopryl, takich jak Triveram (patrz punkt 4.5).

Podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) (ang. *Renin-Angiotensin-Aldosterone-System, RAAS*)

Istnieją dowody, iż jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu zwiększa ryzyko niedociśnienia, hiperkaliemii oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek). W związku z tym nie zaleca się podwójnego blokowania układu RAA poprzez jednoczesne zastosowanie inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu (patrz punkty 4.5 i 5.1).

Jeśli zastosowanie podwójnej blokady układu RAA jest absolutnie konieczne, powinno być prowadzone wyłącznie pod nadzorem specjalisty, a parametry takie jak czynność nerek, stężenie elektrolitów oraz ciśnienie krwi należy ściśle monitorować.

U pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy stosować jednocześnie inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Substancje pomocnicze

Ze względu na zawartość laktozy, pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem laktazy (typu Lapp) nie powinni przyjmować produktu Triveram.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dane z badania klinicznego wykazały, że podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) w wyniku jednoczesnego zastosowania inhibitorów ACE, antagonistów receptora angiotensyny II lub aliskirenu jest związana z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych, takich jak niedociśnienie, hiperkaliemia oraz zaburzenia czynności nerek (w tym ostra

niewydolność nerek), w porównaniu z zastosowaniem pojedynczego leku działającego na układ RAA (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.1).

Nie przeprowadzono badań interakcji między produktem Triveram i innymi lekami, chociaż przeprowadzono badania dla atorwastatyny, peryndoprylu i amlodypiny stosowanych oddzielnie. Wyniki tych badań przedstawiono poniżej.

Produkty lecznicze wywołujące hiperkaliemię

Niektóre leki lub grupy terapeutyczne mogą zwiększać częstość występowania hiperkaliemii: aliskiren, sole potasu, leki moczopędne oszczędzające potas, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II, niesteroidowe leki przeciwzapalne, heparyny, leki immunosupresyjne takie jak cyklosporyna lub takrolimus, trimetoprim. Skojarzone stosowanie tych leków zwiększa ryzyko hiperkaliemii.

Jednoczesne stosowanie przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)

Składnik	Znana interakcja z produktem	Interakcja z innym produktem leczniczym
Peryndopryl	Aliskiren	Jednoczesna terapia produktem Triveram i aliskirenem jest przeciwwskazana u pacjentów z cukrzycą lub z zaburzeniem czynności nerek (GFR < 60 ml/min/1,73m ²), ze względu na ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia czynności nerek oraz zwiększenia chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Jednoczesne stosowanie niezalecane (patrz punkt 4.4)

Składnik	Znana interakcja z produktem	Interakcja z innym produktem leczniczym
Atorwastatyna	Silne inhibitory CYP3A4	<p>Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem dla białek transportowych, np. transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są inhibitorami CYP3A4 lub białek transportowych może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu i zwiększenia ryzyka miopatii. Ryzyko może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny z innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować miopatię, takimi jak pochodne kwasu fibrynowego i ezetymib (patrz punkt 4.4).</p> <p>Wykazano, że stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 prowadzi do znacznego zwiększenia stężenia atorwastatyny. Jeśli to możliwe, należy unikać równoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. cyklosporyny, telitromycyny, klarytromycyny, delawirdyny, styrypentolu, ketokonazolu, worykonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu i inhibitorów proteazy HIV, w tym rytonawiru, lopinawiru, atazanawiru, indynawiru, darunawiru, itd.) z produktem Triveram. W przypadku, gdy nie można uniknąć jednoczesnego podawania powyższych produktów leczniczych z produktem Triveram, powinno się rozważyć użycie mniejszych dawek atorwastatyny w produkcie Triveram oraz zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjenta (patrz tabela 1).</p>
Peryndopryl	<p>Aliskiren</p> <hr/> <p>Jednoczesne terapia inhibitorem ACE i antagonistą receptora angiotensyny II</p> <hr/> <p>Estramustyna</p>	<p>U innych osób niż pacjenci z cukrzycą lub zaburzeniem czynności nerek nie zaleca się jednoczesnego leczenia produktem Triveram i aliskirenem.</p> <hr/> <p>Istnieją doniesienia w literaturze, że u pacjentów z jawną chorobą miażdżycową, niewydolnością serca lub z cukrzycą z powikłaniami narządowymi, jednoczesne leczenie inhibitorem ACE, takim jak peryndopryl zawarty w produkcie Triveram, i antagonistą receptora angiotensyny II wiąże się z większą częstością występowania niedociśnienia tętniczego, omdlenia, hiperkaliemii i pogorzenia czynności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), w porównaniu ze stosowaniem pojedynczego środka działającego na układ renina-angiotensyna-aldosteron. Podwójna blokada (np. przez skojarzenie inhibitora ACE z antagonistą receptora angiotensyny II) powinna być ograniczona do indywidualnie określonych przypadków ze ścisłą obserwacją czynności nerek, stężeń potasu i ciśnienia tętniczego.</p> <hr/> <p>Istnieje ryzyko zwiększonej częstości wystąpienia działań niepożądanych, takich jak obrzęk naczynioruchowy.</p>

Składnik	Znana interakcja z produktem	Interakcja z innym produktem leczniczym
	Lit	Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i litu zgłaszano przemijające zwiększenie stężenia litu w surowicy oraz toksyczności litu. Nie zaleca się stosowania produktu Triveram z litem; jeśli jednak jednoczesne podawanie jest konieczne, należy uważnie kontrolować stężenie litu w surowicy (patrz punkt 4.4).
	Leki moczopędne oszczędzające potas (np. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), sole potasu	Wiadomo, że te leki wywołują hiperkaliemię (potencjalnie zakończoną zgonem), zwłaszcza w połączeniu z zaburzeniem czynności nerek (addytywne działanie hiperkaliemiczne). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Triveram z tymi lekami (patrz punkt 4.4). Jeśli mimo to jednoczesne stosowanie tych produktów jest wskazane, należy je stosować ostrożnie i często kontrolować stężenie potasu w surowicy.
Amlodypina	Dantrolen (wlew)	U zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnym podaniu dantrolenu obserwowano migotanie komór zakończone śmiercią i zapaść krążeniową, powiązane z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania produktów zawierających antagonistów wapnia, takich jak Triveram, u pacjentów podatnych na wystąpienie hipertermii złośliwej i podczas leczenia hipertermii złośliwej.
Atorwastatyna /Amlodypina	Grejpferty lub sok grejpfertowy	Nie zaleca się jednoczesnego podawania atorwastatyny i dużych ilości soku grejpfertowego (patrz tabela 1). Nie zaleca się podawania produktu Triveram, zawierającego amlodypinę, z grejpfertami lub sokiem grejpfertowym, ponieważ u niektórych pacjentów może być zwiększona biodostępność leku, co może nasilać obniżenie ciśnienia tętniczego.

Jednoczesne stosowanie wymagające szczególnej ostrożności

Składnik	Znana interakcja z produktem	Interakcja z innym produktem leczniczym
Atorwastatyna	Umiarkowane inhibitory CYP3A4	Umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil i flukonazol) mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu (patrz tabela 1). Zwiększone ryzyko miopatii zaobserwowano w przypadku jednoczesnego stosowania erytromycyny i statyn. Nie przeprowadzono badań interakcji lekowych, oceniających wpływ amiodaronu lub werapamilu na atorwastatynę. Zarówno amiodaron, jak i werapamil są znanymi inhibitorami aktywności CYP3A4 i ich jednoczesne podawanie z atorwastatyną może doprowadzać do zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę. Dlatego też powinno się rozważyć stosowanie mniejszej maksymalnej dawki atorwastatyny, będącej składnikiem produktu Triveram, i zaleca się odpowiednie kliniczne monitorowanie pacjenta w przypadku jednoczesnego stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4. Zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne po rozpoczęciu leczenia lub po dostosowaniu dawki inhibitora.
	Induktory CYP3A4	Jednoczesne stosowanie atorwastatyny i induktorów cytochromu P450 3A (np. efawirenz, ryfampicyna, ziele dziurawca) może prowadzić w zmiennym stopniu do zmniejszenia stężenia atorwastatyny w osoczu (patrz tabela 1). Ze względu na podwójny mechanizm interakcji wykazywany przez ryfampicynę (indukcja cytochromu P450 3A i zahamowanie aktywności transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1) zaleca się jednoczesne podawanie produktu Triveram z ryfampicyną, ponieważ opóźnione podawanie atorwastatyny po podaniu ryfampicyny wiązało się z istotnym zmniejszeniem stężenia atorwastatyny w osoczu. Wpływ ryfampicyny na stężenie atorwastatyny w hepatocytach jest jednak nieznan, i w przypadku, gdy jednoczesnego stosowania nie można uniknąć, należy u pacjentów uważnie kontrolować skuteczność działania tych produktów.
	Digoksyna	Podczas jednoczesnego podawania wielokrotnych dawek digoksyny i 10 mg atorwastatyny, stężenie digoksyny w osoczu w stanie stacjonarnym nieznacznie się zwiększyło (patrz tabela 2). Pacjentów przyjmujących digoksynę należy właściwie monitorować.

Składnik	Znana interakcja z produktem	Interakcja z innym produktem leczniczym
	Ezetymib	Stosowanie ezetymibu w monoterapii jest związane ze zdarzeniami dotyczącymi mięśni, w tym z wystąpieniem rabdomiolizy. Ryzyko tych zdarzeń może być zatem zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania ezetymibu i produktu Triveram. Zaleca się właściwe monitorowanie kliniczne tych pacjentów.
	Kwas fusydowy	Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rabdomiolizy, może zwiększyć się w przypadku jednoczesnego ogólnoustrojowego stosowania kwasu fusydowego ze statynami. Mechanizm tej interakcji (czy jest to interakcja farmakodynamiczna czy farmakokinetyczna, czy też farmakodynamiczno-farmakokinetyczna) jest nieznany. U pacjentów otrzymujących te leki w skojarzeniu obserwowano przypadki rabdomiolizy (w tym przypadki zgonów). Jeśli jest konieczne ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego, leczenie produktem Triveram należy przerwać na cały czas trwania terapii kwasem fusydowym (patrz punkt 4.4).
	Gemfibrozyl / pochodne kwasu fibrynowego	Stosowanie fibratów w monoterapii jest sporadycznie związane ze zdarzeniami dotyczącymi mięśni, w tym z wystąpieniem rabdomiolizy (patrz tabela 1). Ryzyko tych zdarzeń może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania pochodnych kwasu fibrynowego i atorwastatyny. W przypadku, gdy nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, należy zastosować najmniejszą dawkę atorwastatyny w produkcie Triveram w celu osiągnięcia efektu terapeutycznego oraz odpowiednio kontrolować stan pacjenta (patrz punkt 4.4).
	Inhibitory białek transportowych	Inhibitory białek transportowych (np. cyklosporyna) mogą zwiększać wpływ atorwastatyny na organizm (patrz tabela 1). Wpływ hamowania transporterów wychwytu wątrobowego na stężenie atorwastatyny w hepatocytach nie jest znany. W przypadku, gdy nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, zaleca się zmniejszenie dawki i właściwe monitorowanie pod względem skuteczności.

Składnik	Znana interakcja z produktem	Interakcja z innym produktem leczniczym
	Warfaryna	<p>W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów długotrwale otrzymujących warfarynę, jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę i warfaryny powodowało niewielkie skrócenie czasu protrombinowego o około 1,7 sekundy podczas pierwszych 4 dni dawkowania; czas ten powrócił do wartości wyjściowej w ciągu 15 dni stosowania atorwastatyny. Chociaż odnotowano tylko bardzo rzadkie przypadki klinicznie znaczących interakcji ze środkami przeciwzakrzepowymi, należy oznaczyć czas protrombinowy przed zastosowaniem produktu Triveram u pacjentów stosujących leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny i odpowiednio często podczas leczenia początkowego, aby upewnić się, że czas protrombinowy nie ulegnie znaczącej zmianie. Kiedy czas protrombinowy zostanie ustabilizowany, można go kontrolować w odstępach czasowych zazwyczaj zalecanych pacjentom stosującym leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny. Jeśli dawka atorwastatyny, zawartej w produkcie Triveram, zostanie zmieniona lub lek zostanie odstawiony, należy powtórzyć taką samą procedurę. Leczenie atorwastatyną u pacjentów nie przyjmujących środków przeciwzakrzepowych nie było związane z wystąpieniem krwawień lub ze zmianami czasu protrombinowego.</p>
Peryndopryl	Leki przeciwcukrzycowe (insulina, doustne leki hipoglikemizujące)	<p>Badania epidemiologiczne wskazują, że jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i leków przeciwcukrzycowych (insulina, doustne leki hipoglikemizujące) może nasilać działanie zmniejszające stężenie glukozy we krwi z ryzykiem hipoglikemii. Jest to bardziej prawdopodobne podczas pierwszych tygodni leczenia skojarzonego i u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Podczas pierwszego miesiąca leczenia należy dokładnie kontrolować stężenie glukozy we krwi.</p>
	Baklofen	<p>Nasilone działanie przeciwnadciśnieniowe. Należy monitorować ciśnienie tętnicze oraz modyfikować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego, jeżeli to konieczne.</p>

Składnik	Znana interakcja z produktem	Interakcja z innym produktem leczniczym
	Niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ (w tym kwas acetylosalicylowy w dawkach ≥ 3 g/dobę)	Jeśli inhibitory ACE są podawane jednocześnie z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (tj. kwasem acetylosalicylowym w dawkach działających przeciwzapalnie, inhibitorami COX-2 i nieselektywnymi NLPZ) może wystąpić osłabienie działania przeciwnadciśnieniowego. Jednoczesne stosowanie inhibitorów ACE i NLPZ może powodować zwiększone ryzyko pogorszenia czynności nerek, w tym możliwej ostrej niewydolności nerek oraz zwiększenia stężenia potasu w surowicy, zwłaszcza u pacjentów z uprzednio istniejącym zaburzeniem czynności nerek. Leczenie skojarzone produktem Triveram z NLPZ należy prowadzić ostrożnie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Pacjentów należy odpowiednio nawodnić i rozważyć monitorowanie czynności nerek po rozpoczęciu jednoczesnego leczenia oraz cyklicznie w późniejszym okresie.
	Racekadotryl	Wiadomo, że inhibitory ACE (np. peryndopryl) mogą powodować obrzęk naczynioruchowy. To ryzyko może się zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania racekadotrylu (lek stosowany w ostrej biegunce).
	Inhibitory mTOR (np. syrolimus, ewerolimus, temsyrolimus)	U pacjentów jednocześnie przyjmujących inhibitory mTOR może zwiększyć się ryzyko obrzęku naczynioruchowego (patrz punkt 4.4).
Amlodypina	Inhibitory CYP3A4	Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azolowe leki przeciwgrzybicze, makrolidy, takie jak erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie ekspozycji na amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Może być konieczny nadzór kliniczny oraz dostosowanie dawki. U pacjentów przyjmujących klarytromycynę i amlodypinę istnieje zwiększone ryzyko niedociśnienia tętniczego. Podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny i klarytromycyny zaleca się ścisłą obserwację pacjentów.
	Induktory CYP3A4	Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca) może powodować zmniejszenie stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując produkt Triveram jednocześnie z induktorami CYP3A4.

Jednoczesne stosowanie wymagające rozważenia

Składnik	Znana interakcja z produktem	Interakcja z innym produktem leczniczym
Atorwastatyna	Kolchicyna	Chociaż nie przeprowadzono badań interakcji między atorwastatyną i kolchicyną, zgłaszano przypadki miopatii po jednoczesnym podaniu atorwastatyny z kolchicyną; należy zachować ostrożność w razie przepisywania atorwastatyny i kolchicyny.
	Kolestypol	Stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu były mniejsze (o około 25%), gdy podawano kolestypol jednocześnie z atorwastatyną. Jednakże wpływ na lipidy był większy, kiedy atorwastatyna i kolestypol podawane były w skojarzeniu, niż w przypadku kiedy stosowano każdy lek w monoterapii.
	Doustne środki antykoncepcyjne	Jednoczesne podawanie atorwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie stężeń noretynodronu i etynyloestradiolu w osoczu (patrz tabela 2).
Peryndopryl	Gliptyny (linagliptyna, saksagliptyna, sitagliptyna, wildagliptyna)	U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE występuje zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego ze względu na powodowane przez gliptyny zmniejszenie aktywności dipeptydylopeptydazy IV (DPP-IV).
	Leki działające sympatykomimetycznie	Leki działające sympatykomimetycznie mogą osłabiać działanie przeciwnadciśnieniowe inhibitorów ACE.
	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne/ Leki przeciwpsychotyczne/ Leki znieczulające	Jednoczesne stosowanie niektórych leków znieczulających, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i leków przeciwpsychotycznych z inhibitorami ACE może powodować dalsze obniżanie ciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.4).
	Sole złota	U pacjentów leczonych preparatami złota w iniekcjach (aurotiojabłczan sodu) i otrzymujących jednocześnie inhibitor ACE, w tym peryndopryl, rzadko zgłaszano reakcje przypominające objawy jak po podaniu azotanów (<i>nitritoid reactions</i>) – nagle zaczerwienienie twarzy, nudności, wymioty i niedociśnienie.
Amlodypina	Digoksyna, atorwastatyna lub warfaryna	W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina nie wpływała na właściwości farmakokinetyczne atorwastatyny, digoksyny, warfaryny.

Składnik	Znana interakcja z produktem	Interakcja z innym produktem leczniczym
	Takrolimus	Podczas jednoczesnego stosowania z amlodypiną istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi. Aby uniknąć toksycznego działania takrolimusu, stosowanie amlodypiny u pacjenta leczonego takrolimusem wymaga monitorowania stężeń takrolimusu we krwi oraz dostosowania dawki tego leku, gdy jest to konieczne.
	Cyklosporyna	Nie przeprowadzono badań interakcji dotyczących cyklosporyny i amlodypiny u zdrowych ochotników lub w innych populacjach, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których obserwowano zmienne zwiększenie stężeń minimalnych cyklosporyny (średnio o 0%-40%). Należy rozważyć monitorowanie stężeń cyklosporyny u pacjentów po przeszczepieniu nerki, przyjmujących amlodypinę, może być konieczne zmniejszenie dawki cyklosporyny.
Peryndopryl / Amlodypina	Leki przeciwnadciśnieniowe i leki rozszerzające naczynia krwionośne	Jednoczesne stosowanie tych leków może nasilić działanie hipotensyjne produktu Triveram. Jednoczesne stosowanie z triazotanem glicerolu, innymi azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia krwionośne może dodatkowo obniżyć ciśnienie tętnicze.

Tabela 1. Wpływ jednocześnie podawanych produktów leczniczych na właściwości farmakokinetyczne atorwastatyny

Jednocześnie podawany produkt leczniczy i schemat dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka	Zmiana wartości AUC^{&}	Zalecenie kliniczne[#]
Typranawir 500 mg BID/Rytonawir 200 mg BID, 8 dni (od 14. do 21. dnia)	40 mg 1. dnia, 10 mg 20. dnia	↑ 9,4-krotna	W przypadkach, kiedy konieczne jest jednoczesne podanie atorwastatyny, nie należy przekraczać dawki 10 mg atorwastatyny na dobę. Zaleca się kliniczne monitorowanie pacjentów.
Telaprewir 750 mg, q8h, 10 dni	20 mg, SD	↑ 7,9-krotna	
Cyklosporyna 5,2 mg/kg mc./dobę, stabilna dawka	10 mg, OD, przez 28 dni	↑ 8,7-krotna	
Lopinawir 400 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	20 mg, OD, przez 4 dni	↑ 5,9-krotna	W przypadkach, kiedy konieczne jest jednoczesne podanie atorwastatyny, zaleca się mniejszą dawkę podtrzymującą atorwastatyny. W przypadku dawek atorwastatyny powyżej 20 mg, zaleca się kliniczne monitorowanie pacjentów.
Klarytromycyna 500 mg BID, 9 dni	80 mg, OD, przez 8 dni	↑ 4,4-krotna	

Jednocześnie podawany produkt leczniczy i schemat dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka	Zmiana wartości AUC ^{&}	Zalecenie kliniczne [#]
Sakwinawir 400 mg BID/ Rytonawir (300 mg BID od 5.-7. dnia, dawka zwiększona do 400 mg BID 8. dnia), w dniach 4.-18., 30 min po podaniu atorwastatyny	40 mg, OD, przez 4 dni	↑ 3,9-krotna	W przypadkach, kiedy konieczne jest jednoczesne podanie atorwastatyny, zaleca się mniejszą dawkę podtrzymującą atorwastatyny. W przypadku dawek atorwastatyny powyżej 40 mg, zaleca się kliniczne monitorowanie pacjentów.
Darunawir 300 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 9 dni	10 mg, OD, przez 4 dni	↑ 3,3-krotna	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg, SD	↑ 3,3-krotna	
Fosamprenawir 700 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	10 mg, OD, przez 4 dni	↑ 2,5-krotna	
Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	10 mg, OD, przez 4 dni	↑ 2,3-krotna	
Nelfinawir 1250 mg BID, 14 dni	10 mg, OD, przez 28 dni	↑ 1,7-krotna [^]	Brak specjalnych zaleceń.
Sok grejpfrutowy, 240 ml OD*	40 mg, SD	↑ 37%	Nie zaleca się jednoczesnego spożywania dużych ilości soku grejpfrutowego i przyjmowania atorwastatyny.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg, SD	↑ 51% [^]	Po rozpoczęciu podawania lub po dostosowaniu dawki diltiazemu, zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjentów.
Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	10 mg, SD	↑ 33% [^]	Zaleca się mniejszą dawkę maksymalną oraz kliniczne monitorowanie pacjentów.
Amlodypina 10 mg, pojedyncza dawka	80 mg, SD	↑ 18%	Brak specjalnych zaleceń.
Cymetydyna 300 mg QID, 2 tygodnie	10 mg, OD, przez 4 tygodnie	↓ mniej niż 1% [^]	Brak specjalnych zaleceń.
Zobojętniająca kwas zawiesina wodorotlenków magnezu i glinu, 30 ml QID, 2 tygodnie	10 mg, OD, przez 4 tygodnie	↓ 35% [^]	Brak specjalnych zaleceń.
Efavirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg przez 3 dni	↓ 41%	Brak specjalnych zaleceń.
Ryfampicyna 600 mg OD, 7 dni (podane jednocześnie)	40 mg SD	↑ 30%	Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, zaleca się podczas jednoczesnego podania atorwastatyny z ryfampicyną monitorowanie kliniczne.
Ryfampicyna 600 mg OD, 5 dni (dawki oddzielne)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozyl 600 mg	40 mg SD	↑ 35%	Zaleca się u tych pacjentów

Jednocześnie podawany produkt leczniczy i schemat dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka	Zmiana wartości AUC ^{&}	Zalecenie kliniczne [#]
BID, 7 dni			mniejszą dawkę początkową oraz monitorowanie kliniczne.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg SD	↑ 3%	Zaleca się u tych pacjentów mniejszą dawkę początkową oraz monitorowanie kliniczne.
Boceprewir 800 mg, TID, 7 dni	40 mg, SD	↑ 2,3-krotna	Zaleca się u tych pacjentów mniejszą dawkę początkową oraz monitorowanie kliniczne. Podczas jednoczesnego stosowania z boceprewirem dawka dobową atorwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg.

OD = raz na dobę, SD = pojedyncza dawka, BID = dwa razy na dobę, QID = cztery razy na dobę, TID = trzy razy na dobę
Zwiększenie oznaczono jako "↑", zmniejszenie jako "↓"

[&] Dane przedstawione w postaci x-krotnej zmiany obrazują prosty stosunek pomiędzy wartością uzyskaną w przypadku leków podawanych jednocześnie i wartością uzyskaną dla samej atorwastatyny (np. zmiana 1-krotna = brak zmiany). Dane podane w postaci procentowej zmiany przedstawiają procentowe różnice względem samej atorwastatyny (np. 0% = brak zmiany).

[#] Znaczenie kliniczne - patrz punkty 4.4 i 4.5.

^{*} Zawiera jeden lub więcej składników, które hamują CYP3A4 i mogą zwiększać w osoczu stężenia produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A4. Spożycie 240 ml (1 szklanka) soku grejpfrutowego powodowało także zmniejszenie o 20,4% wartości AUC aktywnego orto hydroksy-metabolitu. Spożycie dużych ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l dziennie, przez 5 dni) zwiększało 2,5-krotnie wartość AUC atorwastatyny oraz wartość AUC aktywnych składników (atorwastatyny i metabolitów).

[^] Ekwivalent aktywności całkowitej atorwastatyny.

Tabela 2. Wpływ atorwastatyny na właściwości farmakokinetyczne podawanych jednocześnie produktów leczniczych

Schemat dawkowania atorwastatyny	Jednocześnie podawany produkt leczniczy		
	Produkt leczniczy/Dawka (mg)	Zmiana wartości AUC ^{&}	Zalecenie kliniczne
80 mg, OD, przez 10 dni	Digoksyna, 0,25 mg, OD, 20 dni	↑ 15%	Należy odpowiednio monitorować pacjentów przyjmujących digoksynę.
40 mg, OD, przez 22 dni	Doustny środek antykoncepcyjny OD, 2 miesiące - Noretynodron, 1 mg - Etynyloestradiol, 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Brak specjalnych zaleceń.
80 mg, OD, przez 15 dni	*Fenazon, 600 mg, SD	↑ 3%	Brak specjalnych zaleceń.
10 mg, SD	Typranawir 500 mg, BID/rytonawir 200 mg BID, 7 dni	Brak zmiany	Brak specjalnych zaleceń.
10 mg, OD, przez 4 dni	Fosamprenawir 1400 mg, BID, 14 dni	↓ 27%	Brak specjalnych zaleceń.
10 mg, OD, przez 4 dni	Fosamprenawir 700 mg BID/rytonawir 100 mg BID, 14 dni	Brak zmiany	Brak specjalnych zaleceń.

OD = raz na dobę, SD = pojedyncza dawka, BID = dwa razy na dobę
Zwiększenie oznaczono jako "↑", zmniejszenie jako "↓"

Schemat dawkowania atorwastatyny	Jednocześnie podawany produkt leczniczy		
	Produkt leczniczy/Dawka (mg)	Zmiana wartości AUC ^{&}	Zalecenie kliniczne

[&] Dane przedstawiające procentową zmianę oznaczają procentową różnicę w odniesieniu do atorwastatyny stosowanej w monoterapii (tj. 0% = brak zmiany).

* Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek atorwastatyny i fenazonu miało niewielki wpływ lub niewykrywalny wpływ na klirens fenazonu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Triveram jest przeciwwskazany podczas ciąży i laktacji (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym

Podczas leczenia produktem Triveram kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.3).

Ciąża

Atorwastatyna

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych nad atorwastatyną z udziałem kobiet w ciąży. Odnotowano rzadkie przypadki wad wrodzonych po wewnątrzmacicznym narażeniu na inhibitory reduktazy HMG-CoA. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Leczenie kobiet w ciąży atorwastatyną może zmniejszyć u płodu stężenie mewaionianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżycą jest procesem przewlekłym i zwykle zaprzestanie stosowania w trakcie ciąży produktów leczniczych zmniejszających stężenie lipidów powinno mieć niewielki wpływ na długoterminowe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią.

Z tych powodów atorwastatyna nie powinna być stosowana u kobiet w ciąży i kobiet, które próbują zajść w ciążę lub podejrzewają, że są w ciąży. Leczenie atorwastatyną należy przerwać na czas trwania ciąży lub do momentu potwierdzenia, że pacjentka nie jest w ciąży (patrz punkt 4.3.)

Peryndopryl

Podczas pierwszego trymestru ciąży nie zaleca się stosowania inhibitorów ACE. Stosowanie inhibitorów ACE jest przeciwwskazane podczas drugiego i trzeciego trymestru ciąży (patrz punkt 4.3). Dane epidemiologiczne dotyczące ryzyka teratogenności w następstwie narażenia na inhibitory ACE podczas pierwszego trymestru ciąży nie są jednoznaczne, jednakże nie można wykluczyć niewielkiego zwiększenia ryzyka. Pacjentki planujące ciążę powinny mieć zastosowaną alternatywną terapię hipotensyjną o ustalonym profilu bezpieczeństwa podczas ciąży. W przypadku stwierdzenia ciąży należy natychmiast przerwać leczenie inhibitorami ACE i, jeżeli wskazane, wdrożyć leczenie alternatywne.

Wiadomo, że ekspozycja na inhibitor ACE w drugim i trzecim trymestrze wywołuje działanie toksyczne na ludzki płód (zmniejszona czynność nerek, małowodzie, opóźnienie kostnienia czaszki) i toksyczny wpływ na noworodka (niewydolność nerek, niedociśnienie tętnicze, hiperkaliemia) (patrz punkt 5.3). W przypadku ekspozycji na inhibitor ACE od drugiego trymestru ciąży, zalecane jest przeprowadzenie badania ultrasonograficznego nerek i czaszki. Niemowlęta, których matki przyjmowały inhibitory ACE, powinny być pod dokładną kontrolą lekarską w celu wykrycia niedociśnienia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Amlodypina

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amlodypiny u kobiet w ciąży. W badaniach na zwierzętach po dużych dawkach obserwowano toksyczny wpływ na rozród (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Atorwastatyna

Nie wiadomo, czy atorwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. U szczurów, stężenia atorwastatyny i jej metabolitów w osoczu są podobne do tych w mleku (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, kobiety przyjmujące

atorwastatynę nie powinny karmić niemowląt. Atorwastatyna jest przeciwwskazana podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3)

Peryndopryl

Ponieważ nie ma informacji dotyczącej stosowania peryndoprylu podczas karmienia piersią, nie zaleca się peryndoprylu podczas karmienia piersią, zwłaszcza noworodka lub wcześniaka, a bardziej wskazane są alternatywne metody leczenia o lepszych profilach bezpieczeństwa.

Amlodypina

Nie wiadomo, czy amlodypina przenika do mleka kobiecego.

Płodność

Atorwastatyna

W badaniach na zwierzętach nie wykazano wpływu atorwastatyny na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

Peryndopryl

Brak wpływu peryndoprylu na zdolności rozrodcze lub płodność.

Amlodypina

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia zgłaszano przemijające zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu na szczurach zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań nad wpływem produktu Triveram na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

- Atorwastatyna nie wywiera istotnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.
- Peryndopryl nie ma bezpośredniego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ale u niektórych pacjentów mogą wystąpić indywidualne reakcje związane z niskim ciśnieniem tętniczym, zwłaszcza na początku leczenia lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi.
- Amlodypina może wywierać mały lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zdolność reagowania może ulec osłabieniu, jeśli pacjenci odczuwają zawroty głowy, bóle głowy, zmęczenie lub nudności.

W związku z tym zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn może być zaburzona u pacjentów przyjmujących produkt Triveram. Zaleca się ostrożność, zwłaszcza na początku leczenia.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane po oddzielnym podaniu atorwastatyny, peryndoprylu i amlodypiny to: zapalenie nosa i gardła, nadwrażliwość, hiperglikemia, ból głowy, ból gardła i krtani, krwawienie z nosa, zaparcia, wzdęcie z oddawaniem wiatrów, niestrawność, nudności, biegunka, zmieniona czynność jelit, ból mięśni, ból stawów, ból kończyny, skurcze mięśni, obrzęk stawów, obrzęk kostek, ból pleców, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi, senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, palpacje, uderzenia gorąca, ból brzucha, obrzęk, zmęczenie, parestezje, zaburzenie widzenia, podwójne widzenie, szum uszny, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, niedociśnienie tętnicze, kaszel, duszność, wymioty, zaburzenie smaku, wysypka, świąd, astenia.

Wykaz działań niepożądanych przedstawiony w tabeli

Podczas leczenia atorwastatyną, peryndoprylem, amlodypiną lub terapii tymi lekami stosowanymi oddzielnie obserwowano następujące działania niepożądane, które zostały uszeregowane zgodnie z klasyfikacją MedDRA, dotyczącą układów i narządów, oraz według następujących częstości występowania:

bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana częstość (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Atorwastatyna	Peryndopryl	Amlodypina
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosa i gardła	Często	-	-
	Zapalenie śluzówki nosa	-	Bardzo rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość	Rzadko	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Leukopenia/neutropenia	-	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Eozynofilia	-	Niezbyt często*	-
	Agranulocytoza lub pancytopenia	-	Bardzo rzadko	-
	Niedokrwistość hemolityczna u pacjentów z wrodzonym niedoborem G6PDH	-	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Często	-	Bardzo rzadko
	Anafilaksja	Bardzo rzadko	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia	Często	-	Bardzo rzadko
	Hipoglikemia	Niezbyt często	Niezbyt często*	-
	Hiponatremia	-	Niezbyt często*	-
	Hiperkaliemia przemijająca po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.4)	-	Niezbyt często*	-
	Jadłowstręt	Niezbyt często	-	-
Zaburzenia psychiczne	Bezsenna	Niezbyt często	-	Niezbyt często
	Zmieniony nastrój (w tym niepokój)	-	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zaburzenia snu	-	Niezbyt często	-
	Depresja	-	-	Niezbyt często
	Koszmary senne	Niezbyt często	-	-
	Stan splątania	-	Bardzo rzadko	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Senność	-	Niezbyt często*	Często
	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego	Niezbyt często	Często	Często
	Ból głowy	Często	Często	Często
	Drżenie	-	-	Niezbyt często
	Zaburzenie smaku	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
	Omdlenie	-	Niezbyt często*	Niezbyt często
	Niedoczulica	Niezbyt często	-	Niezbyt często
	Parestezje	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
	Hipertonie	-	-	Bardzo rzadko
	Neuropatia obwodowa	Rzadko	-	Bardzo rzadko

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Atorwastatyna	Peryndopryl	Amlodypina
	Udar, prawdopodobnie wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko	-
	Niepamięć	Niezbyt często	-	-
	Zaburzenie pozapiramidowe (zespół pozapiramidowy)	-	-	Nieznana
Zaburzenia oka	Zaburzenie widzenia	Rzadko	Często	Często
	Podwójne widzenie	-	-	Często
	Zamazane widzenie	Niezbyt często	-	-
Zaburzenia ucha i błędnika	Szum uszny	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego	-	Często	-
	Utrata słuchu	Bardzo rzadko	-	-
Zaburzenia serca	Zawał serca wtórny do znacznego niedociśnienia u pacjentów z grupy dużego ryzyka (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Dławica piersiowa (patrz punkt 4.4)	-	Bardzo rzadko	-
	Zaburzenia rytmu (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	-	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Tachykardia	-	Niezbyt często*	-
	Palpitacje	-	Niezbyt często*	Często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze (i objawy związane z niedociśnieniem)	-	Często	Niezbyt często
	Zapalenie naczyń krwionośnych	-	Niezbyt często*	Bardzo rzadko
	Uderzenia gorąca	-	-	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból gardła i krtani	Często	-	-
	Krwawienie z nosa	Często	-	-
	Kaszel	-	Często	Niezbyt często
	Duszność	-	Często	Często
	Skurcz oskrzeli	-	Niezbyt często	-
	Eozynofilowe zapalenie płuc	-	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Często	Często	Często
	Wymioty	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
	Ból w górnej i dolnej części brzucha	Niezbyt często	Często	Często
	Niestrawność	Często	Często	Często
	Biegunka	Często	Często	Często
	Zaparcia	Często	Często	Często
	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	-	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zapalenie trzustki	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Atorwastatyna	Peryndopryl	Amlodypina
	Zapalenie żołądka	-	-	Bardzo rzadko
	Rozrost dziąseł	-	-	Bardzo rzadko
	Zmieniona czynność jelit	-	-	Często
	Odbijanie się	Niezbyt często	-	-
	Wzdęcie z oddawaniem wiatrów	Często	-	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby cytolityczne lub cholestatyczne (patrz punkt 4.4)	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Żółtaczka	-	-	Bardzo rzadko
	Cholestaza	Rzadko	-	-
	Niewydolność wątroby	Bardzo rzadko	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
	Świąd	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
	Plamica	-	-	Niezbyt często
	Odbarwienie skóry	-	-	Niezbyt często
	Nadmierne pocenie się	-	Niezbyt często	Niezbyt często
	Osutka	-	-	Niezbyt często
	Łysienie	Niezbyt często	-	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.4)	Rzadko	Niezbyt często	Bardzo rzadko
	Zapalenie skóry złuszczące	-	-	Bardzo rzadko
	Pemfigoid	-	Niezbyt często*	-
	Nasilenie łuszczycy	-	Rzadko*	-
	Zespół Stevensa-Johnsona	Rzadko	-	Bardzo rzadko
	Reakcje nadwrażliwości na światło	-	Niezbyt często*	Bardzo rzadko
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	Rzadko	-	-
	Rumień wielopostaciowy	Rzadko	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Obrzęk stawów	Często	-	-
	Obrzęk kostek	-	-	Często
	Ból kończyny	Często	-	-
	Ból stawów	Często	Niezbyt często*	Niezbyt często
	Skurcze mięśni	Często	Często	Często
	Ból mięśni	Często	Niezbyt często*	Niezbyt często
	Ból pleców	Często	-	Niezbyt często
	Ból szyi	Niezbyt często	-	-
	Zmęczenie mięśni	Niezbyt często	-	-
	Miopatia	Rzadko	-	-
	Zapalenie mięśni	Rzadko	-	-
	Rabdomioliza	Rzadko	-	-

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania		
		Atorwastatyna	Peryndopryl	Amlodypina
	Zapalenie ścięgna czasami powikłane zerwaniem ścięgna	Rzadko	-	-
	Immunozależna miopatia martwicza (patrz punkt 4.4)	Nieznana	-	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia mikcji	-	-	Niezbyt często
	Oddawanie moczu w nocy	-	-	Niezbyt często
	Częstomocz	-	-	Niezbyt często
	Niewydolność nerek	-	Niezbyt często	-
	Ostra niewydolność nerek	-	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenie erekcji	-	Niezbyt często	Niezbyt często
	Ginekomastia	Bardzo rzadko	-	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Niezbyt często	Często	Często
	Zmęczenie	Niezbyt często	-	Często
	Obrzęk	-	-	Bardzo często
	Ból w klatce piersiowej	Niezbyt często	Niezbyt często*	Niezbyt często
	Ból	-	-	Niezbyt często
	Złe samopoczucie	Niezbyt często	Niezbyt często*	Niezbyt często
	Obrzęk obwodowy	Niezbyt często	Niezbyt często*	-
	Gorączka	Niezbyt często	Niezbyt często*	-
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia mocznika we krwi	-	Niezbyt często*	
	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	-	Niezbyt często*	-
	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	-	Rzadko	Bardzo rzadko**
	Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi	-	Rzadko	-
	Zwiększenie masy ciała	Niezbyt często	-	Niezbyt często
	Obecność krwinek białych w moczu	Niezbyt często	-	-
	Zmniejszenie masy ciała	-	-	Niezbyt często
	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Często	-	-
	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi	Często	-	-
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie wartości hematokrytu	-	Bardzo rzadko	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Upadki	-	Niezbyt często*	-

* Częstość określona w badaniach klinicznych dla działań niepożądanych zgłoszonych w spontanicznych raportach.

**Zazwyczaj spójne z wystąpieniem cholestazy.

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA u pacjentów otrzymujących atorwastatynę obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te były zwykle niewielkie, przemijające i niewymagające przerwania terapii. Istotne klinicznie (> 3-krotnej górnej granicy normy) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy wystąpiło u 0,8% pacjentów przyjmujących atorwastatynę. Było ono zależne od dawki atorwastatyny i przemijające u wszystkich pacjentów.

Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy powyżej 3-krotnej górnej granicy normy wystąpiło u 2,5% pacjentów przyjmujących atorwastatynę, wyniki te były podobne do wyników otrzymanych w badaniach klinicznych dla innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie aktywności CK powyżej 10-krotnej górnej granicy normy wystąpiło u 0,4% pacjentów leczonych atorwastatyną (patrz punkt 4.4).

W trakcie stosowania niektórych statyn zgłaszano następujące działania niepożądane:

- zaburzenia funkcji seksualnych;
- depresja;
- pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza w czasie długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4);
- cukrzyca: częstość wystąpienia będzie zależać od istnienia lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi, na czczo: $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma informacji dotyczących przedawkowania produktu Triveram u ludzi.

Atorwastatyna

Objawy i leczenie

Nie określono specyficznego leczenia w przypadku przedawkowania atorwastatyny. W razie przedawkowania należy u pacjenta zastosować leczenie objawowe i jeśli zachodzi konieczność, zastosować środki podtrzymujące czynności życiowe. Należy monitorować czynność wątroby i aktywność kinazy kreatynowej. Hemodializa nie zwiększy w znaczącym stopniu klirensu atorwastatyny, gdyż lek wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza.

Peryndopryl

Objawy

Objawami związanymi z przedawkowaniem inhibitorów ACE mogą być: niedociśnienie tętnicze, wstrząs, zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, niewydolność nerek, hiperwentylacja, tachykardia, palpacje, bradykardia, zawroty głowy, lęk i kaszel.

Leczenie

Zalecany leczeniem przedawkowania jest dożylnie podanie 0,9% roztworu chlorku sodu (9 mg/ml). W razie wystąpienia znacznego niedociśnienia tętniczego należy ułożyć pacjenta w pozycji na plecach z głową umieszczoną niżej. Jeżeli dostępne, można rozważyć podanie we wlewie angiotensyny II i (lub) dożylnie podanie katecholamin. Peryndopryl może być usuwany z krążenia ustrojowego za pomocą hemodializy (patrz punkt 4.4). Zastosowanie rozrusznika serca jest wskazane w przypadku wystąpienia odpornej na leczenie bradykardii. Czynności życiowe, stężenia elektrolitów oraz kreatyniny w surowicy powinny być stale monitorowane.

Amlodypina

Doświadczenie dotyczące umyślnego przedawkowania u ludzi jest ograniczone.

Objawy

Dostępne dane wskazują, że duże przedawkowanie może prowadzić do znacznego rozszerzenia naczyń obwodowych oraz możliwej odruchowej tachykardii. Zgłaszano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe zmniejszenie ciśnienia tętniczego, prowadzące do wstrząsu, w tym wstrząsu zakończonym zgonem.

Leczenie

Klinicznie znamienne niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu.

W celu przywrócenia napięcia naczyń krwionośnych i ciśnienia krwi, można zastosować lek zwężający naczynia krwionośne, pod warunkiem, że nie ma dla niego przeciwwskazań. Dożylnie podanie glukonianu wapnia może być korzystne w celu odwrócenia skutków blokady kanałów wapniowych. W niektórych przypadkach warto rozważyć płukanie żołądka. U zdrowych ochotników zastosowanie węgla aktywnego do 2 godzin po podaniu 10 mg amlodypiny zmniejszyło szybkość wchłaniania amlodypiny. Dializa najprawdopodobniej nie przyniesie spodziewanych korzyści, ponieważ amlodypina silnie wiąże się z białkami.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki wpływające na stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA, leki złożone inne,

kod ATC: C10BX11

Mechanizm działania

Atorwastatyna

Atorwastatyna jest selektywnym, kompetywnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA – enzymu ograniczającego szybkość syntezy cholesterolu, katalizującego przemianę 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu będącego prekursorem steroli, w tym cholesterolu. W wątrobie triglicerydy i cholesterol są wbudowywane w lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL) i przenoszone w osoczu do tkanek obwodowych. Powstające z VLDL lipoproteiny o małej gęstości (LDL), są katabolizowane głównie za pośrednictwem receptorów o dużym powinowactwie do LDL (receptorów LDL).

Peryndopryl

Peryndopryl jest inhibitorem enzymu konwertującego angiotensynę I w angiotensynę II (inhibitor ACE). Enzym konwertujący, kinaza, jest egzopeptydazą, która przekształca angiotensynę I w kurczącą naczynia angiotensynę II; dodatkowo pobudza rozkład bradykininy, substancji rozszerzającej naczynia, do nieczynnych heptapeptydów. Zahamowanie ACE skutkuje zmniejszeniem stężenia

angiotensyny II w osoczu, co prowadzi do zwiększenia aktywności reninowej osocza (poprzez zahamowanie negatywnego sprzężenia zwrotnego spowodowanego uwalnianiem reniny) oraz zmniejszenia sekrecji aldosteronu. Z powodu inaktywacji bradykininy, zahamowanie ACE powoduje także zwiększoną aktywność krążących miejscowych układów kalikreina-kinina (i na tej drodze także zostaje aktywowany układ prostaglandyn). Jest prawdopodobne, że ten mechanizm bierze udział w działaniu obniżającym ciśnienie tętnicze i odpowiada za część działań niepożądanych (np. kaszel). Peryndopryl działa za pośrednictwem swojego aktywnego metabolitu, peryndoprylatu. Inne metabolity nie wykazują aktywności dotyczącej hamowania ACE *in vitro*.

Amlodypina

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapniowych, należącym do grupy dihydropirydyny (powolny bloker kanału wapniowego lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek błony mięśniowej naczyń.

Działanie farmakodynamiczne

Atorwastatyna

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu i lipoprotein w surowicy poprzez hamowanie reduktazy HMG-CoA, co w efekcie hamuje biosyntezę cholesterolu w wątrobie i prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów nasilając w ten sposób wychwyty i katabolizm LDL.

Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie LDL oraz ilość cząsteczek LDL. Atorwastatyna prowadzi do nasilonego i utrzymującego się wzrostu aktywności receptora LDL i jednocześnie do korzystnych zmian jakościowych krążących cząsteczek LDL. Atorwastatyna skutecznie zmniejsza LDL-C u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, którzy zazwyczaj nie reagują na produkty lecznicze zmniejszające stężenie lipidów we krwi.

Peryndopryl

Nadciśnienie tętnicze

Peryndopryl jest skuteczny we wszystkich stopniach nadciśnienia tętniczego: łagodnym, umiarkowanym i ciężkim; powoduje zmniejszenie wartości ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego zarówno w pozycji leżącej jak i stojącej.

Peryndopryl zmniejsza opór obwodowy, co powoduje obniżenie ciśnienia tętniczego. W konsekwencji zwiększa się przepływ obwodowy, bez wpływu na częstość akcji serca.

Następuje zwiększenie przepływu krwi przez nerki, podczas gdy filtracja kłębuszkowa (GFR) pozostaje zazwyczaj niezmienną.

Niewydolność serca

Peryndopryl zmniejsza pracę serca poprzez zmniejszenie obciążenia następczego i obciążenia wstępnego.

Amlodypina

Mechanizm przeciwnadciśnieniowego działania amlodypiny wynika z bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm, w którym amlodypina zmniejsza objawy dławicowe, nie jest w pełni ustalony. Niemniej wiadomo, że amlodypina redukuje następstwa niedokrwienia w dwóch mechanizmach:

- 1) Amlodypina rozszerza obwodowe tętniczki i w ten sposób zmniejsza całkowite opory obwodowe (*afterload*), które muszą być pokonane przez mięsień sercowy. Ponieważ częstość akcji serca pozostaje stała, zmniejszenie obciążenia redukuje zapotrzebowanie mięśnia serca na energię i zmniejsza zużycie tlenu.
- 2) Mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie polega także na rozszerzaniu głównych tętnic wieńcowych i tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarze zdrowym jak i niedokrwionym. Takie rozszerzenie naczyń zwiększa zaopatrzenie w tlen u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (dławica Prinzmetal'a).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nie prowadzono badań produktu Triveram w odniesieniu do wskaźników chorobowości i śmiertelności (badania *morbidity-mortality*).

Atorwastatyna

W badaniu nad zależnością odpowiedzi od wielkości dawki wykazano, że atorwastatyna zmniejsza stężenie całkowitego cholesterolu (30-46%), LDL-C (41-61%), apolipoproteiny B (34-50%) i triglicerydów (14-33%), powoduje też różnie nasilone zwiększenie stężenia HDL-C i apolipoproteiny A1. Wyniki te potwierdzają się w przypadku pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, postaciami hipercholesterolemii innymi niż rodzinna oraz hiperlipidemiami mieszanymi, w tym u pacjentów z cukrzycą insulinoniezależną. Udowodniono, że zmniejszenie stężenia całkowitego cholesterolu, LDL-C i apolipoproteiny B zmniejsza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Do wieloośrodkowego, trwającego 8 tygodni, otwartego badania prowadzonego z wykorzystaniem procedury „*compassionate use*”, z opcjonalną fazą dodatkową o zmiennej długości, włączono 335 pacjentów, z których 89 zidentyfikowano jako osoby z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. U tych 89 pacjentów średnie procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C wyniosło około 20%. Atorwastatynę podawano w dawkach do 80 mg/dobę.

Zapobieganie chorobie sercowo-naczyniowej

Badanie ASCOT (ang. *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) jest międzynarodowym randomizowanym badaniem prowadzonym według schematu 2x2. Badanie ASCOT miało na celu porównanie wpływu dwóch schematów leczenia przeciwnadciśnieniowego u 19 257 pacjentów (*Blood Pressure Lowering Arm – ASCOT-BPLA*) oraz wpływu dodania atorwastatyny w dawce 10 mg, w porównaniu z placebo, u 10 305 pacjentów (*Lipid Lowering Arm – ASCOT-LLA*), na zdarzenia wieńcowe niezakończone i zakończone zgonem.

Wpływ atorwastatyny na zakończone zgonem i niezakończone zgonem zdarzenia wieńcowe oceniano u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w wieku 40 - 79 lat, z ujemnym wywiadem w kierunku zawału mięśnia sercowego lub leczenia dławicy piersiowej, oraz ze stężeniem cholesterolu całkowitego wynoszącym $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzono przynajmniej 3 spośród wcześniej ustalonych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: płeć męską, wiek ≥ 55 lat, palenie tytoniu, cukrzycę, dodatni wywiad w kierunku występowania choroby wieńcowej u krewnego pierwszego stopnia, TC:HDL-C > 6, chorobę naczyń obwodowych, przerost lewej komory, przebyty incydent naczyniowo-mózgowy, swoiste nieprawidłowe zmiany w EKG, białkomocz lub albuminurię.

U pacjentów stosowano leczenie przeciwnadciśnieniowe za pomocą amlodypiny lub atenololu. W celu osiągnięcia docelowej wartości ciśnienia tętniczego (< 140/90 mmHg u pacjentów bez cukrzycy, < 130/80 mmHg u pacjentów z cukrzycą), w grupie amlodypiny mógł być dodany peryndopryl a w grupie atenololu - bendroflumetiazyd.

Pacjenci otrzymywali leki przeciwnadciśnieniowe (w schemacie opartym albo na amlodypinie, albo na atenololu) i atorwastatynę w dawce 10 mg na dobę (n=5 168) lub placebo (n=5 137).

Skojarzenie atorwastatyny i amlodypiny wykazało znaczące zmniejszenie pierwszorzędnego punktu końcowego, na który składają się zdarzenia wieńcowe zakończone zgonem i zawały mięśnia sercowego niezakończone zgonem, o 53% (95% CI [0,31; 0,69], p < 0,0001) w porównaniu do ramienia „placebo + amlodypina”, oraz o 39% (95% CI [0,08; 0,59], p < 0,016) w porównaniu do ramienia „atorwastatyna + atenolol”.

W podgrupie pacjentów w badaniu ASCOT-LLA, zdefiniowanej w analizie *post-hoc*, jednocześnie leczonej atorwastatyną, peryndoprylem i amlodypiną (n=1 814), było o 38% mniej zdarzeń wieńcowych zakończonych zgonem i zawałów mięśnia sercowego niezakończonych zgonem (95% CI [0,36; 1,08]) w porównaniu do pacjentów leczonych atorwastatyną, atenololem i bendroflumetiazylem (n=1 978). Odnotowano także znaczące zmniejszenie o 24% całkowitej liczby zdarzeń sercowo-naczyniowych i zabiegów (95% CI [0,59; 0,97]), zmniejszenie o 31% całkowitej liczby zdarzeń wieńcowych (95% CI [0,48; 1,00]) oraz istotne zmniejszenie o 50% liczby udarów zakończonych zgonem i niezakończonych zgonem (95% CI [0,29; 0,86]), o 39% łącznej liczby zawałów mięśnia sercowego niezakończonych zgonem, zdarzeń wieńcowych zakończonych zgonem

i zabiegów rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (95%CI (0,38;0,97]) oraz o 42% łącznej liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów mięśnia sercowego i udarów (95%CI [0,40;0,85]).

Peryndopryl

Nadciśnienie tętnicze

Maksymalne działanie przeciwnadciśnieniowe występuje między 4. a 6. godziną po przyjęciu pojedynczej dawki i utrzymuje się przynajmniej przez 24 godziny; efekty minimalne osiągają około od 87% do 100% wartości efektów maksymalnych.

Zmniejszenie ciśnienia tętniczego występuje szybko. U pacjentów odpowiadających na leczenie, normalizacja ciśnienia tętniczego osiągana jest po jednym miesiącu i utrzymuje się bez tachyfilaksji. Zaprzestanie leczenia nie wywiera efektu „z odbicia” („rebound”).

Peryndopryl zmniejsza przerost lewej komory serca.

Właściwości rozszerzające naczynia peryndoprylu potwierdzono u ludzi. Poprawia on elastyczność dużych tętnic i zmniejsza stosunek grubości mięśniówki do średnicy światła w małych tętnicach.

Wspomagające leczenie tiazydowymi lekami moczopędnymi wywołuje działanie synergiczne typu addytywnego. Inhibitor ACE stosowany w skojarzeniu z tiazydowym lekiem moczopędnym zmniejsza także ryzyko wystąpienia hipokaliemii wywołanej leczeniem środkami moczopędnymi.

Pacjenci ze stabilną chorobą wieńcową

Wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie EUROPA kontrolowane placebo z zastosowaniem podwójnie ślepej próby trwało 4 lata.

12 218 pacjentów w wieku powyżej 18 lat zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne z 10 mg peryndoprylu z arginina) (n=6 110) lub do grupy otrzymującej placebo (n=6 108).

Populacja badana miała potwierdzoną chorobę wieńcową przy braku klinicznych objawów niewydolności serca. Ogólnie 90% pacjentów przeżyło zawał serca i (lub) rewaskularyzację naczyń wieńcowych. Większość pacjentów otrzymywała badany lek dodatkowo do leczenia konwencjonalnego zawierającego leki przeciwplatekcyjne, leki zmniejszające stężenie lipidów i beta-adrenolityki.

Główne kryterium skuteczności stanowiło połączenie śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawałów serca niezakończonych zgonem i (lub) zatrzymań akcji serca zakończonych skuteczną resuscytacją. Leczenie z zastosowaniem 8 mg peryndoprylu z tert-butyloaminą (równoważne z 10 mg peryndoprylu z arginina) raz na dobę, spowodowało znamienne zmniejszenie całkowitej częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego o 1,9% (względne zmniejszenie ryzyka o 20%, 95% CI [9,4; 28,6] - p <0,001).

U pacjentów z zawałem serca i (lub) rewaskularyzacją w wywiadzie, w porównaniu do placebo obserwowano bezwzględne zmniejszenie pierwszorzędnego punktu końcowego o 2,2%, co odpowiada zmniejszeniu względnemu (RRR) o 22,4% (95%CI [12,0; 31,6] - p <0,001).

Inne: podwójna blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS)

W dwóch dużych, randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych ONTARGET (ang. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) i VA NEPHRON-D (ang. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*) oceniano jednoczesne zastosowanie inhibitora ACE z antagonistami receptora angiotensyny II.

Badanie ONTARGET było przeprowadzone z udziałem pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, chorobami naczyń mózgowych w wywiadzie lub cukrzycą typu 2 z towarzyszącymi, udowodnionymi uszkodzeniami narządów docelowych.

Badanie VA NEPHRON-D było przeprowadzone z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z nefropatią cukrzycową.

Badania te wykazały brak istotnego korzystnego wpływu na parametry nerkowe i (lub) wyniki w zakresie chorobowości oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej, podczas gdy zaobserwowano zwiększone ryzyko hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i (lub) niedociśnienia, w porównaniu z monoterapią.

Ze względu na podobieństwa w zakresie właściwości farmakodynamicznych tych leków, przytoczone wyniki również mają znaczenie w przypadku innych inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Dlatego też u pacjentów z nefropatią cukrzycową nie należy jednocześnie stosować inhibitorów ACE oraz antagonistów receptora angiotensyny II.

Badanie ALTITUDE (ang. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) było zaprojektowane w celu zbadania korzyści z dodania aliskirenu do standardowego leczenia inhibitorem ACE lub antagonistą receptora angiotensyny II u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek oraz (lub) z chorobą układu sercowo-naczyniowego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane z powodu zwiększonego ryzyka działań niepożądanych. Zgony sercowo-naczyniowe i udary mózgu występowały częściej w grupie otrzymującej aliskiren w odniesieniu do grupy placebo. W grupie otrzymującej aliskiren odnotowano również częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (hiperkaliemia, niedociśnienie i niewydolność nerek) względem grupy placebo.

Amlodypina

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, jednorazowa dawka dobową powoduje klinicznie istotne obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej przez okres 24 godzin. Ze względu na powolny początek działania, amlodypina nie powoduje ostrego niedociśnienia tętniczego.

U pacjentów z dławicą piersiową, zastosowanie amlodypiny raz na dobę zwiększa całkowitą pracę serca, wydłuża czas do wystąpienia bólu wieńcowego i czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm, zmniejsza częstość bólów dławicowych, a także zmniejsza zapotrzebowanie na ilość stosowanych tabletek z triazotanem glicerolu.

Amlodypina nie powoduje żadnych metabolicznych działań niepożądanych lub zmian w stężeniu lipidów w osoczu, jest odpowiednia dla pacjentów z astmą, cukrzycą i dną moczanową.

Stosowanie u pacjentów z chorobą wieńcową

Skuteczność amlodypiny w zapobieganiu zdarzeniom klinicznym u pacjentów z chorobą wieńcową oceniano w niezależnym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, z udziałem 1 997 pacjentów, o nazwie CAMELOT (ang. *Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*). Przez 2 lata wśród uczestników badania 663 pacjentów otrzymywało amlodypinę w dawce 5-10 mg, 673 pacjentów otrzymywało enalapryl w dawce 10-20 mg, a 655 pacjentów otrzymywało placebo, poza standardowym leczeniem obejmującym statyny, beta-adrenolityki, leki moczopędne i kwas acetylosalicylowy. Główne wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki wskazują, że leczenie amlodypiną związane było z rzadszymi hospitalizacjami z powodu dławicy piersiowej i rzadszym wykonywaniem zabiegów rewaskularyzacji u pacjentów z chorobą wieńcową.

Częstość występowania istotnych efektów klinicznych w badaniu CAMELOT

Efekt	Wskaźniki występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, liczba przypadków (%)			Porównanie amlodypiny i placebo	
	Amlodypina	Placebo	Enalapryl	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość P
<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>					
Niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Poszczególne elementy</u>					
Rewaskularyzacja naczyń wieńcowych	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizacja z powodu dławicy	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002

piersiowej					
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Udar lub przemijający napad niedokrwienny	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Zatrzymanie krążenia ze skuteczną resuscytacją	0	4 (0,6)	1 (0,1)	ND	0,04
Świeżo rozpoznana choroba naczyń obwodowych	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Badania hemodynamiczne oraz próby wysiłkowe przeprowadzone w kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA wykazały, że amlodypina nie prowadziła do pogorszenia stanu klinicznego chorych określonego poprzez zdolność do wykonywania wysiłku fizycznego, pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory oraz nasilenie objawów klinicznych.

W badaniu kontrolowanym przeprowadzonym z użyciem placebo (PRAISE), u pacjentów z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA leczonych digoksyną, lekami moczopędnymi i inhibitorami ACE wykazano, że zastosowanie amlodypiny nie zwiększało ryzyka śmiertelności ani łącznie chorobowości i śmiertelności u pacjentów z niewydolnością serca.

W dalszej obserwacji w długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE-2), stosowanie amlodypiny u pacjentów z niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA bez klinicznych objawów lub cech sugerujących podłoże niedokrwienne choroby, leczonych ustalonymi dawkami inhibitorów ACE, glikozydów naporstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu na całkowitą śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tej samej grupie pacjentów, przyjmowanie amlodypiny związane było ze zwiększoną ilością raportów dotyczących wystąpienia obrzęku płuc.

Leczenie zapobiegające występowaniu zawałów serca (ALLHAT)

Randomizowane badanie o nazwie ALLHAT (ang. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (badanie *morbidity-mortality*) w celu porównania nowszych terapii: amlodypiną 2,5-10 mg/dobę (bloker kanału wapniowego) lub lizynoprylem 10-40 mg/dobę (inhibitor ACE) jako leczenie pierwszego rzutu z tiazydowym lekiem moczopędnym – chlorotalidonem w dawce 12,5-25 mg/dobę u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym.

33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku 55 lat lub starszych zostało losowo przydzielonych do grup i poddanych średnio 4,9-letniej obserwacji. Pacjenci mieli przynajmniej jeden z czynników ryzyka choroby wieńcowej, w tym: zawał mięśnia sercowego lub udar w wywiadzie w okresie powyżej 6 miesięcy od włączenia do badania lub udokumentowaną miażdżycę naczyń (51,5%), cukrzycę typu II (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory mięśnia sercowego rozpoznany w badaniu EKG lub za pomocą echokardiografii (20,9%), palenie tytoniu (21,9%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym były łącznie zakończone zgonem przypadki choroby wieńcowej lub zawały mięśnia sercowego niezakończone zgonem. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w odniesieniu do pierwszorzędownego punktu końcowego w grupie chorych otrzymujących amlodypinę i chlorotalidon: RR 0,98 (95% CI (0,90-1,70) p=0,65). Wśród drugorzędownych punktów końcowych, częstość niewydolności serca (składowa złożonego punktu końcowego sercowo-naczyniowego) była istotnie większa w grupie otrzymującej amlodypinę w porównaniu z grupą otrzymującą chlorotalidon (10,2% vs 7,7%, RR 1,38 (95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Niemniej jednak nie stwierdzono istotnej różnicy w śmiertelności z powodu wszystkich przyczyn u pacjentów otrzymujących amlodypinę i chlorotalidon, RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

Dzieci i młodzież

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania produktu Triveram u dzieci.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek przedstawienia wyników badań produktu Triplixam we wszystkich podgrupach populacji pediatrycznej w leczeniu choroby wieńcowej, nadciśnienia tętniczego i zwiększonego stężenia cholesterolu we krwi (patrz punkt 4.2 – informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W badaniu interakcji między lekami, prowadzonym u zdrowych osób, jednoczesne podanie atorwastatyny w dawce 40 mg, peryndoprylu z arginina w dawce 10 mg i amlodypiny w dawce 10 mg powodowało zwiększenie wartości AUC o 23% dla atorwastatyny, co nie jest klinicznie istotne. Maksymalne stężenie peryndoprylu było zwiększone o 19%, ale właściwości farmakokinetyczne peryndoprylatu, czynnego metabolitu, nie były zmienione. Szybkość i zakres wchłaniania amlodypiny, kiedy była jednocześnie podawana z atorwastatyną i peryndoprylem, nie różniły się w sposób istotny od szybkości i zakresu wchłaniania amlodypiny przyjmowanej w monoterapii.

Atorwastatyna

Wchłanianie

Atorwastatyna po podaniu doustnym wchłania się szybko, osiągając maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) w czasie od 1 do 2 godzin. Stopień wchłaniania zwiększa się proporcjonalnie do wielkości dawki atorwastatyny. Biodostępność atorwastatyny w postaci podawanych doustnie tabletek powlekanych wynosi 95% do 99% biodostępności atorwastatyny podanej w postaci roztworu doustnego. Całkowita biodostępność atorwastatyny wynosi około 12%, a ogólnoustrojowa aktywność hamująca reduktazę HMG-CoA wynosi około 30%. Mała ogólnoustrojowa dostępność jest przypisywana usuwaniu leku przez komórki błony śluzowej żołądka i jelit zanim dostanie się on do krążenia i (lub) szybkiemu metabolizmowi w wątrobie (efekt pierwszego przejścia).

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji atorwastatyny wynosi około 381 l. Stopień wiązania atorwastatyny z białkami osocza wynosi $\geq 98\%$.

Metabolizm

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 do orto- i para-hydroksylowanych pochodnych oraz różnych produktów beta-oksydacji. Niezależnie od innych szlaków, produkty te są dalej metabolizowane na drodze glukuronidacji. W badaniach *in vitro* hamowanie reduktazy HMG-CoA przez orto- i para-hydroksylowane metabolity jest równoważne z tym obserwowanym w przypadku atorwastatyny. W przybliżeniu 70% stwierdzanej w krwi krążącej aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA przypisuje się aktywnym metabolitom.

Eliminacja

Atorwastatyna jest metabolizowana w wątrobie i (lub) poza nią, natomiast wydalana jest głównie z żółcią. Atorwastatyna nie ulega w znaczący sposób krążeniu wątrobowo-jelitowemu. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza atorwastatyny u ludzi wynosi około 14 godzin. Okres półtrwania działania hamującego reduktazę HMG-CoA wynosi około 20 do 30 godzin, ze względu na wpływ aktywnych metabolitów.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu są większe u zdrowych osób w podeszłym wieku niż u młodych dorosłych, zaś działanie zmniejszające stężenie lipidów było porównywalne do tego obserwowanego w młodszych grupach populacji.

Płeć: stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów różnią się u kobiet i u mężczyzn (u kobiet C_{max} jest o około 20% większe niż u mężczyzn, natomiast wartość AUC jest o 10% mniejsza niż u mężczyzn). Różnice te nie miały istotnego znaczenia klinicznego, nie wystąpiły znaczące klinicznie różnice we wpływie na stężenie lipidów u kobiet i mężczyzn.

Zaburzenie czynności nerek: niewydolność nerek nie wpływa na stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu ani na ich skuteczność działania na gospodarkę lipidową.

Zaburzenie czynności wątroby: stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu są znacznie zwiększone (C_{max} około 16 razy i wartość AUC około 11 razy) u pacjentów z przewlekłym poalkoholowym uszkodzeniem wątroby (Child-Pugh B).

Polimorfizm SLC1B1: w wychwytywaniu przez wątrobę wszystkich inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyny, bierze udział transporter OATP1B1. U pacjentów z polimorfizmem SLCO1B1 występuje ryzyko zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę, co może prowadzić do podwyższonego ryzyka rabdomiolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm w genie kodującym OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) jest związany z 2,4-krotnie większą ekspozycją na atorwastatynę (AUC) niż u osób nie będących nosicielami tego wariantu genotypu (c.521TT). U takich pacjentów możliwe jest także wystąpienie genetycznie upośledzonego wychwytu atorwastatyny przez wątrobę. Możliwy wpływ na skuteczność leku jest nieznan.

Peryndopryl

Wchłanianie

Peryndopryl po podaniu doustnym wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, a maksymalne stężenie osiąga w ciągu 1 godziny. Okres półtrwania peryndoprylu wynosi 1 godzinę.

Metabolizm

Peryndopryl jest prekursorem leku. 27% podanego peryndoprylu dociera do krwiobiegu w postaci czynnego metabolitu peryndoprylatu. Oprócz czynnego peryndoprylatu występuje pięć metabolitów, wszystkie są nieczynne. Maksymalne stężenie peryndoprylatu w osoczu jest osiągnięte w ciągu 3-4 godzin.

Spożycie pokarmu zmniejsza przekształcanie w peryndoprylat, a w związku z tym biodostępność; peryndopryl z arginina należy przyjmować doustnie, w pojedynczej dawce dobowej, rano, przed posiłkiem.

Liniowość

Wykazano liniową zależność pomiędzy dawką peryndoprylu a jego stężeniem w osoczu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji niezwiązanego peryndoprylatu wynosi około 0,2 l/kg. Stopień związania z białkami osocza wynosi 20%, głównie z enzymem konwertującym angiotensynę, lecz jest zależny od stężenia.

Eliminacja

Peryndoprylat jest wydalany w moczu, a końcowy okres półtrwania jego niezwiązanej frakcji wynosi około 17 godzin, co prowadzi do stanu stacjonarnego w ciągu 4 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: wydalanie peryndoprylatu jest wolniejsze u pacjentów w podeszłym wieku, a także u pacjentów z niewydolnością serca lub nerek.

Zaburzenie czynności nerek: dostosowanie dawkowania w niewydolności nerek jest zależne od stopnia uszkodzenia nerek (klirens kreatyniny).

Klirens peryndoprylatu podczas dializy wynosi 70 ml/min.

U pacjentów z marskością wątroby: właściwości farmakokinetyczne peryndoprylu są zmienione u pacjentów z marskością wątroby: klirens wątrobowy macierzystej cząsteczki jest zmniejszony o połowę. Jednak ilość powstającego peryndoprylatu nie zmniejsza się, a tym samym modyfikacja dawkowania nie jest konieczna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Amlodypina

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dawek terapeutycznych, amlodypina jest dobrze wchłaniana i maksymalne stężenie we krwi obserwuje się po 6-12 godzinach po zastosowaniu dawki. Całkowita biodostępność wynosi od 64% do 80%. Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. W badaniach *in vitro* wykazano, że prawie 97,5% krążącej amlodypiny jest związane z białkami osocza.

Metabolizm i eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji z osocza wynosi około 35-50 godzin i jest stały przy dawkowaniu raz na dobę. Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, 10% macierzystego leku i 60% metabolitów jest wydalane w moczu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenie czynności wątroby: dostępne są bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z niewydolnością wątroby mają zmniejszony klirens amlodypiny, czego wynikiem jest dłuższy okres półtrwania oraz zwiększenie wartości AUC o około 40-60%.

Pacjenci w podeszłym wieku: czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego amlodypiny w osoczu jest podobny u osób w podeszłym wieku, jak i u osób młodszych. Klirens amlodypiny wykazuje tendencję do zmniejszania się, co powoduje zwiększenie wartości AUC i okresu półtrwania w fazie eliminacji u osób w podeszłym wieku. Zwiększenie wartości AUC oraz zwiększenie okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca były takie, jak się spodziewano dla badanej grupy wiekowej pacjentów.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań przedklinicznych produktu Triveram.

Atorwastatyna

Toksyczny wpływ na rozrodczość oraz wpływ na płodność: dowody uzyskane z badań na zwierzętach wskazują, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodków lub płodów.

U szczurów, królików i psów atorwastatyna nie wpływała na płodność i nie była teratogenna.

Jednakże w przypadku stosowania toksycznych dawek u samic ciężarnych, u szczurów i królików zaobserwowano toksyczność dla płodu. W przypadku zastosowania u ciężarnych samic dużych dawek atorwastatyny odnotowano opóźniony rozwój potomstwa szczurów oraz zmniejszoną przeżywalność poporodową. U szczurów istnieją dowody na przenikanie leku przez łożysko. Osoczowe stężenia atorwastatyny u szczurów są zbliżone do tych w mleku. Nie wiadomo jednak, czy atorwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Rakotwórczość, działanie mutagenne: nie wykazano potencjału mutagennego ani klastogennego atorwastatyny w serii 4 testów *in vitro* i 1 badaniu *in vivo*. Nie stwierdzono działania rakotwórczego atorwastatyny u szczurów, jednakże w przypadku stosowania dużych dawek u myszy (uzyskano wartość AUC 0-24 h 6-11 razy większą niż u ludzi po zastosowaniu największej zalecanej dawki)

stwierdzono występowanie gruczolaków wątrobowokomórkowych u samców i raków wątrobowokomórkowych u samic.

Peryndopryl

Toksyczność przewlekła: w badaniach toksyczności przewlekłej po podaniu doustnym (szczury i małpy), narządem narażonym były nerki, których uszkodzenia były odwracalne.

Toksyczny wpływ na rozrodczość oraz wpływ na płodność: badania toksycznego wpływu na rozrodczość (szczury, myszy, króliki i małpy) nie wykazały działania embriotoksycznego ani teratogennego. Jednak wykazano, że inhibitory ACE jako grupa, powodują działania niepożądane poprzez opóźnianie rozwoju płodu, prowadzące do śmierci płodu i wad wrodzonych u gryzoni i królików: uszkodzenia nerek i zwiększenia śmiertelności około- i poporodowej. Płodność nie została zaburzona ani u samców ani u samic szczurów.

Rakotwórczość, działanie mutagenne: w badaniach *in vitro* lub *in vivo* nie zaobserwowano działania mutagennego. Podczas długookresowych badań przeprowadzonych na szczurach i myszach nie obserwowano działania rakotwórczego.

Amlodypina

Toksyczny wpływ na rozrodczość: badania wpływu na rozrodczość przeprowadzone u szczurów i myszy wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach około 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg mc.

Zaburzenie płodności: nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg mc./dobę (w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała, ośmiokrotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg) na płodność u szczurów (u samców przez 64 dni i u samic przez 14 dni przed parzeniem). W innym badaniu na szczurach, w którym samcom szczurów podawano bezylan amlodypiny w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi, w przeliczeniu na mg/kg mc., przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, jak również zmniejszenie gęstości nasienia i liczby dojrzałych spermatyd oraz komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, działanie mutagenne: u szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg mc./dobę, nie stwierdzono cech działania rakotwórczego. Największa dawka (która w przypadku myszy była zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa od maksymalnej, klinicznej, zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała*) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym lekiem na poziomie genów ani chromosomów.

*Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Wapnia węglan

Hydroksypropyloceluloza

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Celuloza mikrokrystaliczna

Maltodekstryna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Glicerol

Hypromeloz

Makrogol 6000

Magnezu stearynian
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Pojemnik z PP zawierający 10 tabletek (dostępny tylko dla mocy 10 mg + 5 mg + 5 mg): tabletki są trwałe przez 10 dni po pierwszym otwarciu pojemnika.

Pojemnik z PP zawierający 30 tabletek: tabletki są trwałe przez 30 dni po pierwszym otwarciu pojemnika.

Pojemnik z HDPE zawierający 100 tabletek: tabletki są trwałe przez 100 dni po pierwszym otwarciu pojemnika.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Pojemnik z PP: brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Pojemnik z HDPE (wszystkie moce oprócz mocy 40 mg + 10 mg + 10 mg): brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Pojemnik z HDPE (moc 40 mg + 10 mg + 10 mg): przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 tabletek powlekanych w pojemniku z PP, z zamknięciem z LDPE (dostępny tylko dla mocy 10 mg + 5 mg + 5 mg). Zamknięcie zawiera środek pochłaniający wilgoć. Pojemnik dla tabletek o mocy 10 mg + 5 mg + 5 mg posiada nakładkę redukcyjną z LDPE.

30 tabletek powlekanych w pojemniku z PP, z zamknięciem z LDPE. Zamknięcie zawiera środek pochłaniający wilgoć. Pojemnik dla tabletek o mocy 10 mg + 5 mg + 5 mg posiada nakładkę redukcyjną z LDPE.

100 tabletek powlekanych w pojemniku z HDPE, z zakrętką z PP. Zakrętka zawiera środek pochłaniający wilgoć. Pojemnik zawiera kapsułkę ze środkiem pochłaniającym wilgoć.

Pudełko zawierające 10, 30, 90 (3 pojemniki po 30 sztuk) lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Triveram, 10 mg + 5 mg + 5 mg: Pozwolenie nr 22808
Triveram, 20 mg + 5 mg + 5 mg: Pozwolenie nr 22809
Triveram, 20 mg + 10 mg + 5 mg: Pozwolenie nr 22810
Triveram, 20 mg + 10 mg + 10 mg: Pozwolenie nr 22811
Triveram, 40 mg + 10 mg + 10 mg: Pozwolenie nr 22812

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 listopada 2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04/10/2017