

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Statriam 10 mg/5 mg/5 mg filmsko obložene tablete
[Statriam 20 mg/5 mg/5 mg filmsko obložene tablete]
[Statriam 20 mg/10 mg/5 mg filmsko obložene tablete]
[Statriam 20 mg/10 mg/10 mg filmsko obložene tablete]
[Statriam 40 mg/10 mg/10 mg filmsko obložene tablete]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10,82 mg kalcijevega atorvastatina trihidrata, kar ustreza 10 mg atorvastatina, 5 mg argininijevega perindoprilata, kar ustreza 3,40 mg perindoprila, in 6,94 mg amlodipinijevega besilata, kar ustreza 5 mg amlodipina.

[Ena filmsko obložena tableta vsebuje 21,64 mg kalcijevega atorvastatina trihidrata, kar ustreza 20 mg atorvastatina, 5 mg argininijevega perindoprilata, kar ustreza 3,40 mg perindoprila, in 6,94 mg amlodipinijevega besilata, kar ustreza 5 mg amlodipina.]

[Ena filmsko obložena tableta vsebuje 21,64 mg kalcijevega atorvastatina trihidrata, kar ustreza 20 mg atorvastatina, 10 mg argininijevega perindoprilata, kar ustreza 6,79 mg perindoprila, in 6,94 mg amlodipinijevega besilata, kar ustreza 5 mg amlodipina.]

[Ena filmsko obložena tableta vsebuje 21,64 mg kalcijevega atorvastatina trihidrata, kar ustreza 20 mg atorvastatina, 10 mg argininijevega perindoprilata, kar ustreza 6,79 mg perindoprila, in 13,87 mg amlodipinijevega besilata, kar ustreza 10 mg amlodipina.]

[Ena filmsko obložena tableta vsebuje 43,28 mg kalcijevega atorvastatina trihidrata, kar ustreza 40 mg atorvastatina, 10 mg argininijevega perindoprilata, kar ustreza 6,79 mg perindoprila, in 13,87 mg amlodipinijevega besilata, kar ustreza 10 mg amlodipina.]

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat (27,46 mg za Statriam 10 mg/5 mg/5 mg, 54,92 mg za Statriam 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/5 mg in 20 mg/10 mg/10 mg, ter 109,84 mg za Statriam 40 mg/10 mg/10 mg).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Statriam 10 mg/5 mg/5 mg: rumena, okrogla, filmsko obložena tableta s premerom 7 mm, polmerom ukrivljenosti 25 mm in vrezano oznako "1" na eni ter "☞" na drugi strani.

[Statriam 20 mg/5 mg/5 mg: rumena, okrogla, filmsko obložena tableta s premerom 8,8 mm, polmerom ukrivljenosti 32 mm in vrezano oznako "2" na eni ter "☞" na drugi strani.]

[Statriam 20 mg/10 mg/5 mg: rumena, kvadratna, filmsko obložena tableta, dolga 9 mm, s polmerom ukrivljenosti 16 mm in vrezano oznako "3" na eni ter "☞" na drugi strani.]

[Statriam 20 mg/10 mg/10 mg: rumena, podolgovata, filmsko obložena tableta, dolga 12,7 mm in široka 6,35 mm, z vrezano oznako "4" na eni ter "☞" na drugi strani.]

[Statriam 40 mg/10 mg/10 mg: rumena, podolgovata, filmsko obložena tableta, dolga 16 mm in široka 8 mm, z vrezano oznako "5" na eni ter "☞" na drugi strani.]

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Statriam je indicirano za zdravljenje esencialne hipertenzije in/ali stabilne koronarne arterijske bolezni, v povezavi s primarno hiperholesterolemijo ali kombinirano (mešano) hiperlipidemijo, kot

nadomestna terapija pri odraslih, ki so že urejeni s sočasnim jemanjem atorvastatina, perindopрила in amlodipina z enako kombinacijo jakosti kot v fiksni kombinaciji.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Običajni odmerek je ena filmsko obložena tableta enkrat na dan.

Fiksna kombinacija odmerkov ni primerna za začetno zdravljenje.

Če je potrebna sprememba odmerjanja, je treba titracijo izvesti s posameznimi učinkovinami.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili (glejte poglavji 4.4 in 4.5)

Pri bolnikih, ki sočasno z zdravilom Statiam jemljejo elbasvir in grazoprevir, protivirusni učinkovini za zdravljenje hepatitisa C, ali letermovir za profilakso okužbe s citomegalovirusom, odmerek atorvastatina v zdravilu Statiam ne sme presežati 20 mg/dan.

Uporaba zdravila Statiam ni priporočljiva pri bolnikih, ki jemljejo letermovir sočasno s ciklosporinom.

Ledvična okvara (glejte poglavje 4.4)

Zdravilo Statiam lahko uporabljate pri bolnikih z očistkom kreatinina ≥ 60 ml/min, njegova uporaba pa ni primerna pri bolnikih z očistkom kreatinina < 60 ml/min. Pri teh bolnikih je priporočljiva titracija odmerka s posameznimi učinkovinami.

Starejši (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Starejše lahko zdravite z zdravilom Statiam ob upoštevanju delovanja ledvic.

Jetrna okvara (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2)

Pri dajanju zdravila Statiam pri bolnikih z jetrno okvaro je potrebna previdnost. Zdravilo Statiam je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Statiam pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Uporaba zdravila pri otrocih in mladostnikih zato ni priporočljiva.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Tableto zdravila Statiam se mora jemati v enkratnem odmerku enkrat na dan, zjutraj pred obrokom.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovine, kateri koli drug zaviralec angiotenzinske konvertaze (ACE), derivate dihidropiridina, statine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- Aktivna bolezen jeter ali nepojasnjeno dolgotrajno zvišanje vrednosti serumskih aminotransferaz, ki presega 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti;
- Med nosečnostjo, v obdobju dojenja ter pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcijske zaščite (glejte poglavje 4.6);
- Sočasna uporaba s protivirusnim zdravilom za zdravljenje hepatitisa C glekaprevirjem/pibrentasvirjem;
- Huda hipotenzija;
- Šok (vključno s kardiogenim šokom);
- Zapora v iztočnem delu levega prekata (npr. hipertrofična obstruktivna kardiomiopatija in visoka stopnja zožanja aorte);
- Hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu;
- Angioedem v anamnezi (Quinckejev edem), povezan s predhodnim zdravljenjem z zaviralcem ACE;
- Dedni ali idiopatični angioedem;

- Sočasna uporaba zdravila Statiam in zdravil, ki vsebujejo aliskiren, je kontraindicirana pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali z okvaro ledvic (hitrost glomerulne filtracije $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) (glejte poglavji 4.5 in 5.1).
- Sočasna uporaba ob zdravljenju s kombinacijo sakubitril/valsartan, zdravila Statiam se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od prejema zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
- Ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabito površino (glejte poglavje 4.5).
- Signifikantna obojestranska stenoza ledvične arterije ali stenoza ledvične arterije ene same delujoče ledvice (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, ki veljajo za atorvastatin, perindopril in amlodipin, se nanašajo tudi na zdravilo Statiam.

Učinki na jetra:

Laboratorijske preiskave jetrne funkcije je treba redno izvajati zaradi atorvastatina, ki je sestavina zdravila Statiam. Laboratorijske preiskave jetrne funkcije je treba opraviti pri bolnikih, ki se jim med zdravljenjem pojavijo znaki ali simptomi, ki nakazujejo okvaro jeter. Bolnike z zvišanimi vrednostmi jetrnih aminotferaz je treba nadzorovati, dokler nenormalnost(i) ne izgine(jo). Če zvišanje vrednosti aminotferaz, ki presega 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN – *upper limit of normal*), traja, je priporočljivo zmanjšati odmerek atorvastatina z uporabo posamičnih učinkovin zdravila ali prekiniti uporabo atorvastatina (glejte poglavje 4.8). Zdravilo Statiam je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki uživajo znatne količine alkohola in/ali imajo anamnezo boleznij jeter.

V redkih primerih so bili zaviralci ACE povezani s sindromom, ki se je začel s holestatično zlatenico in napredoval v fulminantno jetrno nekrozo ter (včasih) smrt. Mehanizma tega sindroma ne poznamo. Če se pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce ACE, pojavi zlatenica ali izrazito zvišanje vrednosti jetrnih encimov, jim morate ukiniti zaviralec ACE in jih ustrezno zdravniško spremljati (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje. Priporočila za odmerjanje še niso bila dokazana. Bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Statiam in imajo hudo okvaro jeter, je treba pozorno spremljati.

Glede na učinke atorvastatina, perindoprila in amlodipina, je zdravilo Statiam kontraindicirano pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter in nepojasnenim dolgotrajnim zvišanjem vrednosti aminotferaz v serumu, ki presega 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti. Zdravilo Statiam morate uporabljati previdno pri bolnikih z jetrno okvaro in pri tistih, ki uživajo znatne količine alkohola in/ali imajo anamnezo boleznij jeter. Če je potrebna sprememba odmerjanja, je treba titracijo izvesti s posameznimi učinkovinami.

Učinki na skeletne mišice:

Tako kot drugi zaviralci reduktaze 3-hidroksi-3-metilglutarilkoencima A (HMG CoA) lahko tudi atorvastatin v redkih primerih prizadene skeletne mišice in povzroči mialgijo, miozitis in miopatijo, ki lahko napreduje v rabdomiolizo, potencialno smrtno nevarno stanje, za katero so značilni izrazito zvišanje vrednosti kreatin kinaze (CK - *creatine kinase*) ($> 10 \times \text{ULN}$), mioglobinemija in mioglobinurija, ki lahko vodi v odpoved ledvic.

Merjenje kreatin kinaze:

Kreatin kinaze (CK) ne smemo meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za zvišanje CK, kajti v takšnem primeru je tolmačenje vrednosti težavno. Če so izhodiščne vrednosti CK pomembno zvišane ($> 5 \times \text{ULN}$), je treba CK za potrditev izvida znova izmeriti čez 5 do 7 dni.

Pred zdravljenjem:

Atorvastatin morate bolnikom, ki imajo dejavnike tveganja za rabdomiolizo, predpisovati previdno. Pred začetkom zdravljenja s statini je treba določiti vrednosti CK v naslednjih primerih:

- okvare ledvic,
- hipotiroidizma,
- osebne ali družinske anamneze dednih bolezni mišic,
- toksičnih učinkov statinov ali fibratov na mišice v anamnezi,
- bolezni jeter v anamnezi in/ali znatnega uživanja alkohola,
- pri starejših (starih > 70 let), pri katerih je potrebo po takšnem merjenju treba oceniti glede na prisotnost drugih dejavnikov tveganja za rabdomiolizo,
- primerih, ko se lahko pojavi povišana plazemska koncentracija, npr. medsebojna delovanja (glejte poglavje 4.5) in pri posebnih populacijah, vključno z genetskimi podpopulacijami (glejte poglavje 5.2).

V teh primerih je treba z zdravljenjem povezano tveganje natančno pretehtati glede na možne koristi. Priporočeno je klinično spremljanje.

Zdravljenja ne smete začeti, če so izhodiščne vrednosti CK pomembno zvišane (> 5 x ULN).

Med zdravljenjem:

- bolnikom morate naročiti, da vas takoj obvestijo o bolečinah v mišicah, krčih ali šibkosti, zlasti če te simptome spremljata splošno slabo počutje ali zvišana telesna temperatura;
- če se takšni simptomi pojavijo med zdravljenjem z zdravilom Satriam, je treba izmeriti vrednosti CK. Če so vrednosti CK pomembno zvišane (> 5 x ULN), je treba zdravljenje prekiniti;
- če so mišični simptomi hudi in povzročajo težave v vsakodnevnem življenju, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja tudi, če so vrednosti CK ≤ 5 x ULN;
- če simptomi minejo in se vrednosti CK normalizirajo, pretehtamo možnost ponovne uvedbe atorvastatina ali uvedbe drugega statina v najmanjšem odmerku in ob natančnem nadzoru;
- če se pojavi klinično pomembno zvišanje vrednosti CK (> 10 x ULN) ali če je diagnosticirana rabdomioliza oziroma če obstaja sum nanjo, je treba zdravljenje z zdravilom Satriam takoj prekiniti.

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili:

Zaradi atorvastatina, ki je ena od učinkovin zdravila, se poveča tveganje za rabdomiolizo, če se zdravilo Satriam sočasno uporablja z določenimi zdravili, ki lahko povečajo plazemske koncentracije atorvastatina. Takšna zdravila so močni zaviralci CYP3A4 ali prenašalnih beljakovin (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, letermovir in zaviralci proteaze virusa HIV, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem, tipranavirjem/ritonavirjem, itd.). Tveganje za miopatijo lahko poveča tudi sočasna uporaba gemfibrozila in drugih derivatov fibrične kisline, protivirusnih zdravil za zdravljenje hepatitisa C (HCV) (boceprevirja, telaprevirja, elbasvirja/grazoprevirja), eritromicina, niacina ali ezetimiba. Če je mogoče, je treba namesto o zdravljenju s temi zdravili razmisliti o drugih terapijah, pri katerih ni medsebojnih delovanj.

Med zdravljenjem z nekaterimi statini ali po njem so zelo redko poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM - *immune-mediated necrotising myopathy*). Za IMNM sta klinično značilni šibkost proksimalnih mišic in zvišana serumska raven kreatin kinaze, ki kljub prekinitvi zdravljenja s statini ne izzvenita.

Če je sočasna uporaba teh zdravil z zdravilom Satriam nujna, je treba natančno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja. Če bolniki dobivajo zdravila, ki povečujejo koncentracijo atorvastatina v plazmi, je priporočljivo uporabiti manjši največji odmerek atorvastatina. V takšnem primeru je treba upoštevati, da moramo titracijo odmerka navzdol izvesti s posameznimi učinkovinami. Poleg tega pride v primeru uporabe močnih zaviralcev encima CYP3A4 v poštev manjši začetni odmerek atorvastatina in priporočljivo je, da takšne bolnike ustrezno klinično nadziramo (glejte poglavje 4.5).

Zaradi atorvastatina, ki je ena od učinkovin zdravila, se zdravila Satriam ne sme jemati sočasno s sistemskimi oblikami fusidne kisline ali znotraj sedmih dni po prenehanju zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, pri katerih je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, je treba zdravljenje s statini v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo fusidne kisline in statinov, so poročali o primerih rabdomiolize (tudi o nekaj smrtnih primerih) (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, da v primeru simptomov mišične šibkosti, bolečine ali občutljivosti takoj poiščejo zdravniški nasvet.

Zdravljenje s statini se lahko nadaljuje sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline.

V izjemnih okoliščinah, kadar je potrebno daljše sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, npr. za zdravljenje hujših okužb, se potreba po sočasnem jemanju zdravila Statriam in fusidne kisline ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

Intersticijska bolezen pljuč:

Pri uporabi nekaterih statinov so izjemoma poročali o primerih intersticijske bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Med znaki, ki se lahko pojavijo, so dispneja, neproduktivni kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če obstaja sum, da je pri bolniku prišlo do razvoja intersticijske pljučne bolezni, je treba zdravljenje z zdravilom Statriam prekiniti.

Sladkorna bolezen:

Nekateri dokazi kažejo, da lahko statini kot skupina zdravil zvišajo raven glukoze v krvi in da lahko pri nekaterih bolnikih z velikim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni v prihodnosti povzročijo stopnjo hiperglikemije, pri kateri je potrebno običajno zdravljenje sladkorne bolezni. Zmanjšano tveganje za žilne bolezni, ki je posledica uporabe statinov, odtehta to tveganje in zato slednje ne bi smelo biti razlog za prekinitev zdravljenja z zdravilom Statriam. Bolnike s tveganjem (glukoza na tešče od 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m², zvišani trigliceridi, hipertenzija) je treba med zdravljenjem z zdravilom Statriam klinično in biokemično spremljati v skladu z nacionalnimi smernicami.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki jemljejo peroralne antidiabetike ali insulin, morate pazljivo spremljati urejenost glukoze v krvi v prvem mesecu zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo zaviralec ACE, kot je zdravilo Statriam (glejte poglavje 4.5).

Srčno popuščanje:

Zdravilo Statriam je pri bolnikih s srčnim popuščanjem treba uporabljati previdno. V dolgoročni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred III in IV po klasifikaciji Newyorškega društva za srce (NYHA)) so poročali o pogostejšem pojavljanju pljučnega edema v skupini, ki je prejemale amlodipin, v primerjavi s skupino, ki je prejemale placebo (glejte poglavje 5.1). Zdravila, ki vsebujejo zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za poznejše srčno-žilne zaplete ter umrljivost.

Hipotenzija:

Zaviralci ACE, kot je perindopril, lahko povzročijo padec krvnega tlaka. Simptomatska hipotenzija je redka pri bolnikih s hipertenzijo brez zapletov, verjetnejša pa pri tistih s hipovolemijo, na primer zaradi zdravljenja z diuretiki, omejitve soli v prehrani, dialize, driske ali bruhanja, ali pri tistih s hudo reninsko odvisno hipertenzijo (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Opažali so jo pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem s sočasnim ledvičnim popuščanjem ali brez njega. Najverjetnejša je pri tistih bolnikih, ki imajo hujše stopnje srčnega popuščanja, kar se odraža z jemanjem velikih odmerkov diuretikov Henlejeve zanke, s hiponatriemijo ali s funkcijsko ledvično okvaro. Pri bolnikih s povečanim tveganjem za simptomatsko hipotenzijo morate uvedbo zdravljenja in prilagajanje odmerka pazljivo nadzorovati (glejte poglavji 4.2 in 4.8). Podobno velja za bolnike z ishemično boleznijo srca ali možganskožilnimi boleznimi, pri katerih bi lahko preveliko znižanje krvnega tlaka povzročilo miokardni infarkt ali možganskožilni insult.

Če se pojavi hipotenzija, bolnika položite v ležeč položaj in mu, če je potrebno, dajte intravensko infuzijo raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Prehoden hipotenzivni odziv ni kontraindikacija za nadaljnje odmerjanje, ki običajno poteka brez težav, potem ko se krvni tlak poviša po povečanju volumna.

Pri nekaterih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem, ki imajo normalen ali nizek krvni tlak, lahko perindopril dodatno zniža sistemski krvni tlak. Ta učinek je pričakovan in običajno ni razlog za prekinitev zdravljenja. Če hipotenzija postane simptomatska, je lahko potrebno zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja z zdravilom Statriam.

Zožitev aorte in mitralne zaklopke:

Kot velja tudi za druga zdravila, ki vsebujejo zaviralce ACE, kot je perindopril, morate biti previdni pri predpisovanju zdravila Statriam bolnikom z zožitvijo mitralne zaklopke ali pomembno zožitvijo aorte, ki ni

visoke stopnje. Zdravilo Satriam je kontraindicirano pri bolnikih z hudo zaporo v iztočnem delu levega prekata (glejte poglavje 4.3).

Presaditev ledvic:

Pri bolnikih z nedavno presaditvijo ledvic ni izkušenj z uporabo argininijevega perindoprilata.

Ledvičnožilna hipertenzija:

Pri bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo ledvične arterije ene same delujoče ledvice, ki se zdravijo z zaviralci ACE, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo in ledvično insuficienco (glejte poglavje 4.3). Zdravljenje z diuretiki lahko navedena stanja poslabša. Do izgube ledvičnega delovanja lahko pride že ob majhnih spremembah vrednosti kreatinina v serumu tudi pri bolnikih z le enostransko stenozo ledvične arterije.

Ledvična okvara:

Zdravilo Satriam lahko uporabljate pri bolnikih z očistkom kreatinina ≥ 60 ml/min, njegova uporaba pa ni primerna pri bolnikih z očistkom kreatinina < 60 ml/min (zmerna do huda ledvična okvara). Pri takšnih bolnikih je priporočljivo individualno titiranje odmerka s posameznimi učinkovinami. Pri bolnikih z ledvično okvaro zajema zdravniško spremljanje meritve vrednosti kalija in kreatinina (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih s simptomatskim srčnim popuščanjem lahko hipotenzija po uvedbi zdravljenja z zaviralci ACE, kot je na primer perindopril, še dodatno poslabša delovanje ledvic. V takšnih primerih so poročali o akutni ledvični odpovedi, ki je bila običajno reverzibilna.

Pri nekaterih bolnikih z obojestransko stenozo ledvične arterije ali stenozo ledvične arterije ene same delujoče ledvice, ki so se zdravili z zaviralci ACE, so opazili povišanje vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki je običajno izginilo po prekinitvi zdravljenja. Ta učinek je zlasti verjeten pri bolnikih z ledvično insuficienco. Če imajo bolniki tudi ledvičnožilno hipertenzijo, obstaja povečano tveganje za hudo hipotenzijo in ledvično insuficienco.

Pri nekaterih bolnikih s hipertenzijo brez znakov predhodno obstoječe ledvične žilne bolezni so se pojavile povišane vrednosti sečnine v krvi in kreatinina v serumu, ki so bile običajno blage in prehodne, zlasti kadar so perindopril jemali sočasno z diuretikom. Ta pojav je bolj verjeten pri bolnikih z že obstoječo ledvično okvaro. Morda bo potrebno zmanjšanje odmerka in/ali prekinitve zdravljenja z diuretikom in/ali z zdravilom Satriam.

Pri bolnikih z ledvično odpovedjo se amlodipin lahko uporablja v običajnih odmerkih. Spremembe plazemskih koncentracij amlodipina niso v povezavi s stopnjo ledvične okvare. Amlodipina ni mogoče odstraniti z dializo.

Učinek fiksne kombinacije zdravila Satriam ni bil preizkušan pri bolnikih z ledvično okvaro. Pri odmerjanju zdravila Satriam morate upoštevati priporočila za odmerjanje posameznih učinkovin, ki so jih bolniki jemali ločeno.

Bolniki na hemodializi:

Pri bolnikih, ki so prestajali dializo z visokopretočnimi membranami in sočasno jemali zaviralec ACE, so poročali o anafilaktoidnih reakcijah. Pri tovrstnih bolnikih premislite o uporabi druge vrste dializnih membran ali zdravila iz druge skupine antihipertenzivov.

Preobčutljivost in angioedem:

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o angioedemu obraza, okončin, ustnic, sluznic, jezika ter glotisa in/ali grla (glejte poglavje 4.8). Pojavi se lahko kadar koli med zdravljenjem. V teh primerih morate zdravilo Satriam takoj ukiniti in bolnika ustrezno spremljati do popolnega izginotja simptomov. Pri bolnikih, pri katerih je bilo otekanje omejeno na obraz in ustnice, so težave večinoma minile brez zdravljenja, čeprav so antihistaminiki pomagali pri zmanjševanju simptomov.

Angioedem lahko ob sočasnem edemu grla povzroči smrten izid. Kadar zajame jezik, glotis ali grlo in grozi zapora dihalnih poti, je potrebno takojšnje urgentno zdravljenje, ki lahko obsega dajanje adrenalina in/ali ohranjanje odprtih dihalnih poti. Bolnik mora ostati pod strogim zdravniškim nadzorom do popolnega in trajnega izginotja simptomov.

Bolnike z angioedemom v anamnezi, ki ni bil povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE, lahko spremlja povečano tveganje za angioedem ob jemanju zdravila Satriam (glejte poglavje 4.3).

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so redko opažali angioedem črevesa. Bolniki so tožili o trebušnih

bolečinah (z navzeo ali bruhanjem ali brez njiju). Nekateri predhodno niso imeli angioedema obraza in so imeli normalne vrednosti esteraze C1. Angioedem so odkrivali s preiskavami, ki so vključevale računalniško tomografijo trebuha ali ultrazvočni pregled oziroma med kirurškim posegom. Simptomi so izginili po ukinitvi zaviralca ACE. Če bolniki, ki jemljejo zdravilo Satriam, tožijo o trebušnih bolečinah, morate pri diferencialni diagnozi upoštevati angioedem črevesa.

Sočasna uporaba perindoprila s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.3). Kombinacije sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka pri zdravljenju s perindoprilom. Če bolnik prekine zdravljenje s kombinacijo sakubitril/valsartan, se zdravljenja s perindoprilom ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.5). Sočasna uporaba zaviralcev ACE z zaviralci neprilizina (NEP) (npr. racekadotrilom), zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in gliptini (npr. linagliptinom, saksagliptinom, sitagliptinom, vildagliptinom) lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (npr. otekanja dihalnih poti ali jezika, z okvaro dihal ali brez nje) (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih, ki že prejemajo zaviralec ACE, je na začetku uporabe racekadotrila, zaviralcev mTOR (npr. sirolimusa, everolimusa, temsirolimusa) in gliptinov (npr. linagliptina, saksagliptina, sitagliptina, vildagliptina) potrebna previdnost.

Anafilaktoidne reakcije med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL):

Bolniki, ki so jemali zaviralce ACE med aferezo lipoproteinov majhne gostote (LDL) z dekstransulfatom, so v redkih primerih doživeli smrtno nevarne anafilaktoidne reakcije. Tovrstnim reakcijam so se izognili z začasno odtegnitvijo zaviralcev ACE pred vsako aferezo.

Anafilaktoidne reakcije med desenzibilizacijo:

Bolniki, ki so med desenzibilizacijskim zdravljenjem (na primer s strupom kožekrilcev) jemali zdravilo z vsebovanim zaviralcem ACE, kot je na primer zdravilo Satriam, so doživeli anafilaktoidne reakcije. Pri njih so tovrstne reakcije preprečili z začasno odtegnitvijo zaviralcev ACE, vendar so se pri nehoteni ponovni izpostavljenosti spet pojavile.

Nevtropenija/agranulocitoza/trombocitopenija/anemija:

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, so poročali o nevtropeniji, agranulocitozi, trombocitopeniji in anemiji. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in brez drugih oteževalnih dejavnikov se nevtropenija pojavlja le redko. Izjemno previdni morate biti pri predpisovanju zdravila Satriam bolnikom s kolagensko žilno boleznijo, imunosupresivnim zdravljenjem, bolnikom, ki jemljejo alopurinol ali prokainamid, ali imajo kombinacijo naštetih oteževalnih dejavnikov, zlasti ob že obstoječi okvari delovanja ledvic. Pri nekaterih od njih so se pojavile resne okužbe, ki se v nekaj primerih niso odzivale na intenzivno zdravljenje z antibiotiki. Če tovrstnim bolnikom predpisujete zdravilo Satriam, je priporočljivo redno merjenje števila levkocitov; morate jim tudi naročiti, naj poročajo o vsakem znaku okužbe (npr. vneto grlo, zvišana telesna temperatura).

Etnična skupina:

Zaviralci ACE pogosteje povzročajo angioedem pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih iz drugih etničnih skupin.

Zdravilo Satriam, ki vsebuje zaviralec ACE perindopril, lahko manj učinkovito znižuje krvni tlak pri bolnikih črne rase kot pri bolnikih iz drugih etničnih skupin, verjetno zaradi večje prevalence stanj z nizko vrednostjo renina pri bolnikih črne rase s hipertenzijo.

Kašelj:

Ob jemanju zaviralcev ACE so poročali o kašlju. Zanj je značilno, da je neproduktiven, trdovraten in izgine po prekinitvi zdravljenja. Pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Satriam, morate pri njegovi diferencialni diagnozi upoštevati tudi kašelj, povzročen z zaviralci ACE.

Kirurški posegi/anestezija:

Pri bolnikih, ki prestajajo večji kirurški poseg ali so prejeli anestezijo s hipotenzivnimi zdravili, lahko zdravilo Satriam zavira tvorjenje angiotenzina II zaradi kompenzacijskega sproščanja renina. Zdravljenje morate prekiniti en dan pred kirurškim posegom. Če se pojavi hipotenzija in menite, da jo povzroča opisani mehanizem, jo lahko odpravite s povečevanjem volumna.

Hiperkaliemija:

Pri nekaterih bolnikih, ki so jemali zaviralce ACE, vključno s perindoprilom, so opažali povišane vrednosti kalija v serumu. Zaviralci ACE lahko povzročijo hiperkaliemijo, ker zavirajo sproščanje aldosterona. Učinek pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic navadno ni znoten. Dejavniki tveganja za nastanek hiperkaliemije vključujejo ledvično insuficienco, poslabšano delovanje ledvic, starost (> 70 let), sladkorno bolezen, vmesne dogodke, zlasti dehidracijo, akutno dekompenzacijo srca, metabolno acidozo, sočasno jemanje diuretikov, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolaktona, eplerenona, triamterena ali amilorida), dodatkov kalija ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, ali pa sočasno jemanje drugih zdravil, povezanih s povišanjem vrednosti kalija v serumu (npr. heparina, kotrimoksazola, imenovanega tudi trimetoprim/sulfametoksazol) in zlasti antagonistov aldosterona ali antagonistov receptorjev angiotenzina). Jemanje dodatkov kalija, diuretikov, ki varčujejo s kalijem, ali nadomestkov soli, ki vsebujejo kalij, lahko zlasti pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic privede do signifikantnega povišanja vrednosti kalija v serumu. Hiperkaliemija lahko povzroči resne aritmije, včasih s smrtnim izidom. Pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ACE, je treba diuretike, ki varčujejo s kalijem, in antagoniste receptorjev angiotenzina uporabljati previdno in pri njih spremljati kalij v serumu in delovanje ledvic. Če menite, da je tovrstno sočasno jemanje zdravila Statiam in katere koli izmed zgoraj navedenih učinkovin ustrezno, morate biti pri predpisovanju previdni in pogosto meriti vrednosti kalija v serumu (glejte poglavje 4.5).

Kombinacija z litijem:

Kombinacija litija in zdravil, ki vsebujejo perindopril, kot je na primer zdravilo Statiam, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS - *renin-angiotensin-aldosterone system*):

Obstajajo dokazi, da sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena poveča tveganje za hipotenzijo, hiperkaliemijo in zmanjšano delovanje ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic). Dvojna blokada sistema RAAS s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena zato ni priporočljiva (glejte poglavji 4.5 in 5.1).

Če je zdravljenje z dvojno blokado res nujno, sme potekati le pod nadzorom specialista in s pogostimi natančnimi kontrolami delovanja ledvic, elektrolitov in krvnega tlaka.

Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Primarni aldosteronizem:

Bolniki s primarnim hiperaldosteronizmom se običajno ne bodo odzvali na antihipertenzivna zdravila, ki delujejo preko zaviranja sistema renin-angiotenzin. Uporaba tega zdravila zato pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Pomožne snovi:

Zaradi prisotnosti laktoze bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali odsotnostjo encima laktaze ne smejo jemati zdravila Statiam.

Vsebnost natrija

Zdravilo Statiam vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Podatki kliničnih preskušanj so pokazali, da je dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) s hkratno uporabo zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aliskirena povezana z večjo pogostostjo neželenih učinkov, npr. hipotenzije, hiperkaliemije in zmanjšane delovanja ledvic (vključno z akutno odpovedjo ledvic) kot uporaba enega samega zdravila, ki deluje na RAAS (glejte poglavja 4.3, 4.4. in 5.1).

Do zdaj še niso bila izvedena preskušanja medsebojnega delovanja zdravila Statiam z drugimi zdravili, vendar pa so bila preskušanja s posameznimi učinkovinami, z atorvastatinom, perindoprilom in amlodipinom, izvedena ločeno. Rezultati teh preskušanj so navedeni spodaj.

Zdravila, ki povečujejo tveganje za angioedem

Sočasna uporaba zaviralcev ACE s kombinacijo sakubitril/valsartan je kontraindicirana, ker povečuje tveganje za angioedem (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Kombinacije sakubitril/valsartan se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka pri zdravljenju s perindoprilom. Zdravljenja s perindoprilom se ne sme uvesti prej kot po preteku 36 ur od zadnjega odmerka kombinacije sakubitril/valsartan (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Sočasna uporaba zaviralcev ACE z racekadotrilom, zaviralci mTOR (npr. sirolimusom, everolimusom, temsirolimusom) in gliptini (npr. linagliptinom, saksagliptinom, sitagliptinom, vildagliptinom) lahko privede do povečanega tveganja za angioedem (glejte poglavje 4.4).

Zdravila, ki povzročajo hiperkaliemijo:

Čeprav serumski kalij običajno ostane v normalnih mejah, se pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Statiam, lahko pojavi hiperkaliemija. Nekatera zdravila ali terapevtske skupine zdravil lahko povečajo pojavnost hiperkaliemije: aliskiren, kalijeve soli, diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. spironolakton, triamteren ali amiloride), zaviralci ACE, antagonisti receptorjev angiotenzina II, nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila (NSAID), heparini, imunosupresivna zdravila, kot sta ciklosporin ali takrolimus, trimetoprim in kotrimoksazol (trimetoprim/sulfametoksazol), saj je za trimetoprim znano, da deluje kot diuretik, ki zadržuje kalij, podobno kot amilorid. Kombinacija s temi zdravili poveča tveganje za hiperkaliemijo. Zato kombinacija zdravila Statiam z zgoraj omenjenimi zdravili ni priporočljiva. Če je sočasna uporaba indicirana, jih je treba uporabljati previdno in pogosto spremljati kalij v serumu.

Sočasna uporaba, ki je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3):

<i>Učinkovina</i>	<i>Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom</i>	<i>Medsebojno delovanje z drugim zdravilom</i>
perindopril	aliskiren	Pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali ledvično okvaro (hitrost glomerulne filtracije < 60 ml/min/1,73m ²) je sočasno jemanje zdravila Statiam in aliskirena kontraindicirano zaradi tveganja za hiperkaliemijo, poslabšanje delovanja ledvic ter povečano srčno-žilno obolenost in umrljivost.
	ekstrakorporealna zdravljenja	Ekstrakorporealna zdravljenja, ki vodijo v stik krvi z negativno nabitimi površinami, npr. dializa ali hemofiltracija z določenimi visokopretočnimi membranami (npr. poliakrilonitrilnimi membranami) in afereza lipoproteinov majhne gostote z dekstranovim sulfatom, zaradi večjega tveganja za hude anafilaktoidne reakcije (glejte poglavje 4.3). Če je takšno zdravljenje potrebno, je treba razmisliti o uporabi drugačne vrste dializne membrane ali drugi skupini antihipertenzivov.
atorvastatin	glekaprevir/pibrentasvir	Sočasna uporaba z zdravilom Statiam je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja za miopatijo.

Sočasna uporaba, ki ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4):

<i>Učinkovina</i>	<i>Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom</i>	<i>Medsebojno delovanje z drugim zdravilom</i>
atorvastatin	močni zaviralci CYP3A4	Atorvastatin se presnavlja s citokromom P450 3A4 (CYP3A4) in je substrat za jetrna prenašalca, organski anionski prenašalni polipeptid 1B1 (OATP1B1 – <i>organic anion-transporting polypeptide 1B1</i>) in 1B3 (OATP1B3). Presnovki atorvastatina so substrati za OATP1B1. Ugotovili so tudi, da je atorvastatin substrat za beljakovino odpornosti proti več zdravilom 1 (MDR1 – <i>multi-drug resistance protein 1</i>) in beljakovino odpornosti pri raku dojke (BCRP – <i>breast cancer resistance protein</i>), kar lahko omejuje črevesno absorpcijo atorvastatina in njegovo izločanje z žolcem (glejte poglavje 5.2). Sočasna

<i>Učinkovina</i>	<i>Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom</i>	<i>Medsebojno delovanje z drugim zdravilom</i>
		<p>uporaba zdravil, ki zavirajo CYP3A4 ali prenašalne beljakovine, lahko poveča koncentracijo atorvastatina v plazmi in tveganje za miopatijo. Tveganje se lahko poveča tudi med sočasno uporabo atorvastatina z drugimi zdravili, ki lahko povzročijo miopatijo, kot so derivati fibrične kisline in ezetimib (glejte poglavje 4.4).</p> <p>Ugotovljeno je, da močni zaviralci CYP3A4 povzročijo izrazito povečanje koncentracije atorvastatina. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ciklosporina, telitromicina, klaritromicina, delavirdina, stiripentola, ketokonazola, vorikonazola, itrakonazola, posakonazola, nekaterih protivirusnih zdravil, ki se uporabljajo pri zdravljenju HCV (npr. elbasvirja/grazoprevirja) in zaviralcev proteaze virusa HIV, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem itn.) in zdravila Statiam se je treba izogniti, če je mogoče. V primerih, ko se sočasni uporabi teh zdravil z zdravilom Statiam ni mogoče izogniti, je treba razmisliti o uporabi manjših odmerkov atorvastatina v zdravilu Statiam, bolnika pa je priporočljivo ustrezno klinično spremljati (glejte preglednico 1).</p>
perindopril	aliskiren	Pri bolnikih, razen pri tistih, ki imajo sladkorno bolezen ali ledvično okvaro, sočasna uporaba zdravila Statiam in aliskirena ni priporočljiva.
	sočasno zdravljenje z zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina	Pri bolnikih z ugotovljeno aterosklerozo, srčnim popuščanjem ali sladkorno boleznijo z okvaro tarčnih organov so v literaturi poročali, da je bilo sočasno zdravljenje z zaviralcem ACE, kot je na primer perindopril v zdravilu Statiam, in antagonisti receptorjev angiotenzina povezano z večjo pogostnostjo hipotenzije, sinkope, hiperkaliemije in poslabšanja delovanja ledvic (vključno z akutno ledvično odpovedjo) v primerjavi z zdravljenjem s samo enim zaviralcem sistema renin-angiotenzin-aldosteron. Dvojno zaviranje (npr. s kombinacijo zaviralca ACE in antagonista receptorjev angiotenzina II) mora biti omejeno samo na individualno določene bolnike s pozornim spremljanjem delovanja ledvic, vrednosti kalija ter krvnega tlaka.
	estramustin	Tveganje za povečanje neželenih učinkov kot je angionevrotični edem (angioedem).
	litij	Med sočasnim jemanjem litija in zaviralcev ACE so poročali o reverzibilnem povečanju koncentracij litija v serumu ter toksičnosti. Jemanje zdravila Statiam v kombinaciji z litijem ni priporočljivo, če pa je ta kombinacija vendarle potrebna, morate pozorno spremljati vrednost litija v serumu (glejte poglavje 4.4).
	diuretiki, ki varčujejo s kalijem (npr. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), kalijeve soli	Za ta zdravila je znano, da povzročajo hiperkaliemijo (potencialno smrtno), še posebej v povezavi z ledvično okvaro (aditivni hiperkaliemični učinki). Kombinacija zdravila Statiam s temi zdravili ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4). Če je sočasna uporaba vseeno indicirana, je potrebna previdnost in pogosto spremljanje kalija in kreatinina v serumu.
amlodipin	dantrolen (infuzija)	Po dajanju verapamila in dantrolena intravensko so pri živalih opazili fibrilacijo prekatov in srčno-žilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi tveganja hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasnemu dajanju zdravil, ki vsebujejo zaviralec kalcijevih kanalčkov, kot je zdravilo Statiam, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo, in pri zdravljenju maligne hipertermije.

<i>Učinkovina</i>	<i>Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom</i>	<i>Medsebojno delovanje z drugim zdravilom</i>
atorvastatin/ amlodipin	grenivka ali grenivkin sok	Sočasno uživanje velikih količin grenivkinega soka in atorvastatina ni priporočljivo (glejte preglednico 1). Uživanje zdravila Statriam, ki vsebuje amlodipin, z grenivko ali grenivkinim sokom ni priporočljivo, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost, ki lahko okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

Sočasna uporaba, ki zahteva posebno pozornost:

<i>Učinkovina</i>	<i>Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom</i>	<i>Medsebojno delovanje z drugim zdravilom</i>
atorvastatin	zmerni zaviralci CYP3A4	Zmerni zaviralci CYP3A4 (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil in flukonazol) lahko povečajo koncentracijo atorvastatina v plazmi (glejte preglednico 1). Med uporabo eritromicina v kombinaciji s statini so opazili večje tveganje za miopatijo. Študij medsebojnega delovanja za oceno učinkov amjodaron ali verapamila na atorvastatin niso izvedli. Znano je, da tako verapamil kot amjodaron zavirata delovanje CYP3A4; sočasna uporaba z atorvastatinom lahko poveča izpostavljenost atorvastatinu. Zato je treba med sočasno uporabo z zmernimi zaviralci CYP3A4 razmisliti o uporabi manjšega največjega odmerka atorvastatina, ki ga vsebuje zdravilo Statriam, bolnika pa je priporočljivo ustrezno klinično spremljati. Po uvedbi zaviralca ali prilagoditvah njegovega odmerka je priporočljivo ustrezno klinično spremljanje.
	induktorji CYP3A4	Sočasna uporaba atorvastatina z induktorji citokroma P450 3A (npr. z efavirenzom, rifampicinom, šentjanževko) lahko v različni meri zmanjša koncentracijo atorvastatina v plazmi (glejte preglednico 1). Zaradi dvojnega mehanizma medsebojnega delovanja z rifampicinom (indukcija citokroma P450 3A in zaviranje prenašalca prevzema v hepatocite OATP1B1) se priporoča, da bolnik zdravilo Statriam in rifampicin vzame hkrati, saj je zapoznelo odmerjanje atorvastatina po uporabi rifampicina povezano z bistvenim zmanjšanjem koncentracije atorvastatina v plazmi. Vendar pa učinek rifampicina na koncentracijo atorvastatina v hepatocitih ni znan; če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba bolnike natančno spremljati glede učinkovitosti.
	digoksin	Med sočasno uporabo večkratnih odmerkov digoksina in 10 mg atorvastatina se je koncentracija digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja rahlo povečala (glejte preglednico 2). Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno spremljati.
	ezetimib	Uporaba samega ezetimiba je povezana z neželenimi učinki na mišice, vključno z rabdomiolizo. Sočasna uporaba ezetimiba in zdravila Statriam lahko poveča tveganje za pojav teh neželenih učinkov. Takšne bolnike je priporočljivo ustrezno klinično spremljati.
	fusidna kislina	Pri sočasni sistemski uporabi fusidne kisline in statinov se lahko poveča tveganje miopatije, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem tega medsebojnega delovanja (ali gre za farmakodinamiko, farmakokinetiko ali oboje) še ni znan. Obstajajo poročila o rabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo. Če je sistemsko zdravljenje s fusidno kislino nujno, je treba zdravljenje z zdravilom Statriam v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti (glejte poglavje 4.4).

<i>Učinkovina</i>	<i>Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom</i>	<i>Medsebojno delovanje z drugim zdravilom</i>
	gemfibrozil/derivati fibrične kisline	Uporaba samih fibratov je občasno povezana z neželenimi učinki na mišice, vključno z rhabdomiolizo (glejte preglednico 1). Sočasna uporaba derivatov fibrične kisline in atorvastatina lahko poveča tveganje za pojav teh neželenih učinkov. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba uporabiti najmanjši odmerek atorvastatina v zdravilu Statriam, potreben za doseganje terapevtskega učinka, bolnike pa je treba ustrezno spremljati (glejte poglavje 4.4).
	zaviralci prenašalcev	Zaviralci prenašalnih beljakovin (npr. ciklosporin, letermovir) lahko povečajo sistemsko izpostavljenost atorvastatinu (glejte preglednico 1). Vpliv zaviranja jetrnih prevzemnih prenašalcev na koncentracijo atorvastatina v hepatocitih ni znan. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je priporočljivo zmanjšanje odmerka in klinično spremljanje učinkovitosti. Uporaba zdravila Statriam ni priporočljiva pri bolnikih, ki jemljejo letermovir sočasno s ciklosporinom (glejte poglavje 4.4).
	varfarin	V klinični študiji bolnikov, ki so prejeli dolgotrajno zdravljenje z varfarinom, je sočasna uporaba atorvastatina v odmerku 80 mg na dan in varfarina povzročila majhno skrajšanje (za približno 1,7 sekunde) protrombinskega časa v prvih 4 dneh odmerjanja; protrombinski čas se je normaliziral v 15 dneh zdravljenja z atorvastatinom. Čeprav so poročali le o zelo redkih primerih klinično pomembnih medsebojnih delovanj z antikoagulantmi, je treba bolnikom, ki jemljejo kumarinske antikoagulate, izmeriti protrombinski čas pred začetkom zdravljenja z zdravilom Statriam, nato pa ga med začetnim obdobjem zdravljenja spremljati dovolj pogosto, da je mogoče izključiti pomembno spremembo protrombinskega časa. Ko zabeležimo stabilen protrombinski čas, lahko le-tega spremljamo v časovnih presledkih, ki jih običajno priporočajo za bolnike, ki prejemajo kumarinske antikoagulate. V primeru spremembe odmerka atorvastatina, komponente zdravila Statriam, ali prekinitve zdravljenja z njim je treba postopek ponoviti. Pri bolnikih, ki ne jemljejo antikoagulantov, zdravljenje z atorvastatinom ni bilo povezano s krvavitvami ali spremembami protrombinskega časa.
perindopril	antidiabetiki (insulin, peroralni antidiabetiki)	Epidemiološke študije nakazujejo, da sočasna uporaba zaviralcev ACE in antidiabetičnih zdravil (insulinov, peroralnih antidiabetikov) lahko povzroči povečan učinek na znižanje glukoze v krvi s tveganjem za hipoglikemijo. Ta pojav se pogosteje pojavi med prvimi tedni sočasnega zdravljenja in pri bolnikih z ledvično okvaro. V prvem mesecu zdravljenja je potrebno natančno kontrolirati ravni krvnega sladkorja.
	baklofen	Povečan antihipertenzivni učinek. Spremljajte krvni tlak in prilagodite odmerke antihipertenzivov, če je potrebno.
	nesteroidna protivnetna in antirevmatična zdravila (NSAID) (vključno z acetilsalicilno kislino ≥ 3 g/dan)	Če bolniki jemljejo zaviralce ACE sočasno z nesteroidnimi protivnetnimi in antirevmatičnimi zdravili (npr. acetilsalicilno kislino v odmerkih za protivnetno zdravljenje, zaviralci COX-2 in neselektivnimi NSAID), se lahko antihipertenzivni učinek zmanjša. Sočasno jemanje zaviralcev ACE in NSAID lahko povzroči povečanje tveganja za poslabšanje delovanja ledvic, vključno z možnostjo akutne ledvične odpovedi, in zvišanje vrednosti kalija v serumu, zlasti pri bolnikih s predhodno zmanjšanim delovanjem ledvic. Pri sočasnem predpisovanju zdravila Statriam z NSAID morate biti previdni, zlasti pri starejših. Bolniki morajo dobivati dovolj tekočine, razmisliti pa morate tudi o spremljanju delovanja ledvic na začetku sočasnega zdravljenja in nato v rednih presledkih.

<i>Učinkovina</i>	<i>Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom</i>	<i>Medsebojno delovanje z drugim zdravilom</i>
amlodipin	zaviralci CYP3A4	Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaz, azolskimi antimikotiki, makrolidnimi antibiotiki, kot npr. eritromicin ali klaritromicin, verapamilom ali diltiazemom) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko bolj izrazite pri starejših, zato bosta pri njih morda potrebna klinično spremljanje in prilagoditev odmerka. Pri bolnikih, ki prejemajo klaritromicin v kombinaciji z amlodipinom, obstaja povečano tveganje za hipotenzijo. Natančno opazovanje bolnikov je priporočljivo, kadar se amlodipin daje sočasno z klaritromicinom.
	induktorji CYP3A4	Ob sočasnem dajanju znanih induktorjev CYP3A4 se plazemska koncentracija amlodipina lahko spreminja. Zato je med in po sočasnem zdravljenju, zlasti z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Sočasna uporaba, ki jo je treba upoštevati:

<i>Učinkovina</i>	<i>Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom</i>	<i>Medsebojno delovanje z drugim zdravilom</i>
atorvastatin	kolhicin	Čeprav študij medsebojnega delovanja atorvastatina in kolhicina niso izvedli, so poročali o primerih miopatije pri sočasni uporabi atorvastatina in kolhicina. Pri predpisovanju atorvastatina s kolhicinom je potrebna previdnost.
	holestipol	Če je bil holestipol uporabljen sočasno z atorvastatinom, so bile koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi nižje (za približno 25 %). Vendar pa je bil učinek na lipide večji, če sta bila atorvastatin in holestipol uporabljena skupaj, kot če je bilo vsako zdravilo uporabljeno posebej.
	peroralni kontraceptivi	Sočasna uporaba atorvastatina in peroralnih kontraceptivov je povzročila povečanje koncentracije noretindrona in etinilestradiola v plazmi (glejte preglednico 2).
perindopril	simpatikomimetiki	Simpatikomimetiki lahko zmanjšajo antihipertenzivni učinek zaviralcev ACE.
	triciklični antidepresivi/ antipsihotiki/anestetiki	Sočasna uporaba nekaterih anestetikov, tricikličnih antidepresivov in antipsihotikov z zaviralci ACE lahko povzroči dodatno znižanje krvnega tlaka (glejte poglavje 4.4).
	zlato	Pri bolnikih, ki so jih sočasno zdravili z injekcijami zlata (natrijev aurotiomalat) in zaviralci ACE, vključno s perindoprilom, so redko poročali o nitritoidnih reakcijah (simptomi vključujejo rdečico obraza, navzeo, bruhanje in hipotenzijo).
amlodipin	digoksin, atorvastatin ali varfarin	V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni imel vpliva na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina, varfarina.
	takrolimus	Obstaja tveganje povečanih vrednosti takrolimusa v krvi, kadar se zdravilo daje sočasno z amlodipinom. V izogib toksičnosti takrolimusa je pri dajanju amlodipina bolnikom, zdravljenih s takrolimusom, potrebno spremljanje vrednosti takrolimusa v krvi in prilagoditev odmerka takrolimusa, kadar je to potrebno.
	zaviralci mehanistične tarče rapamicina (mTOR)	Zaviralci mTOR, kot so sirolimus, temsirolimus in everolimus, so substrati CYP3A. Amlodipin je šibek zaviralec CYP3A. Ob sočasni uporabi zaviralcev mTOR lahko amlodipin poveča izpostavljenost zaviralcem mTOR.

<i>Učinkovina</i>	<i>Znano medsebojno delovanje s spodaj navedenim zdravilom</i>	<i>Medsebojno delovanje z drugim zdravilom</i>
	ciklosporin	Študij medsebojnega delovanja s ciklosporinom in amlodipinom pri zdravih prostovoljcih ali drugih skupinah, z izjemo bolnikov po presaditvi ledvice, niso izvedli. Pri njih so opazili spremenljivo povečanje najnižje koncentracije ciklosporina (v povprečju 0 % – 40 %). Pri bolnikih po presaditvi ledvice, ki jemljejo amlodipin, je treba razmisliti o spremljanju vrednosti ciklosporina in zmanjšati odmerek ciklosporina, če je to potrebno.
perindopril / amlodipin	antihipertenzivi in vazodilatatorji	Sočasna uporaba teh učinkovin lahko poveča hipotenzivni učinek zdravila Statriam. Sočasna uporaba z nitroglicerinom in drugimi nitrati ali vazodilatatorji lahko povzroči dodatno znižanje krvnega tlaka.

Preglednica 1: Učinek sočasno uporabljenih zdravil na farmakokinetiko atorvastatina

Sočasno uporabljeno zdravilo in režim odmerjanja	Atorvastatin		
	Odmerek	Sprememba AUC^{&}	Klinično priporočilo[#]
tipranavir 500 mg BID/ ritonavir 200 mg BID, 8 dni (dnevi 14 do 21)	40 mg na 1. dan, 10 mg na 20. dan	↑ 9,4-kratno	V primerih, ko je sočasna uporaba z atorvastatinom nujna, ne prekoračite odmerka 10 mg atorvastatina dnevno. Priporočljivo je klinično spremljanje bolnikov.
telaprevir 750 mg vsakih 8 h, 10 dni	20 mg, SD	↑ 7,9-kratno	
ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stalen odmerek	10 mg, OD, 28 dni	↑ 8,7-kratno	
lopinavir 400 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 14 dni	20 mg, OD, 4 dni	↑ 5,9-kratno	V primerih, ko je sočasna uporaba z atorvastatinom nujna, so priporočljivi manjši vzdrževalni odmerki atorvastatina. Pri odmerkih atorvastatina, ki presegajo 20 mg, je priporočljivo klinično spremljanje bolnikov.
klaritromicin 500 mg BID, 9 dni	80 mg, OD, 8 dni	↑ 4,4-kratno	
sakvinavir 400 mg BID/ ritonavir (300 mg BID od 5. do 7. dne, 8. dan povečan na 400 mg BID), dnevi 4-18, 30 min po odmerjanju atorvastatina	40 mg, OD, 4 dni	↑ 3,9-kratno	V primerih, ko je sočasna uporaba z atorvastatinom nujna, so priporočljivi manjši vzdrževalni odmerki atorvastatina. Pri odmerkih atorvastatina, ki presegajo 40 mg, je priporočljivo klinično spremljanje bolnikov.
darunavir 300 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 9 dni	10 mg, OD, 4 dni	↑ 3,3-kratno	
itakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg, SD	↑ 3,3-kratno	
fosamprenavir 700 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 14 dni	10 mg, OD, 4 dni	↑ 2,5-kratno	
fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dni	10 mg, OD, 4 dni	↑ 2,3-kratno	
letermovir 480 mg OD, 10 dni	20 mg, SD	↑ 3,29-kratno	Odmerek atorvastatina pri sočasni uporabi zdravil, ki vsebujejo letermovir, ne sme presegati dnevnega odmerka 20 mg.
nelfinavir 1250 mg BID, 14 dni	10 mg, OD, 28 dni	↑ 1,7-kratno [^]	Ni posebnih priporočil.
grenivkin sok, 240 ml OD*	40 mg, SD	↑ 37%	Sočasno uživanje velikih količin grenivkinega soka in atorvastatina ni priporočljivo.
diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg, SD	↑ 51% [^]	Po uvedbi ali prilagajanju odmerka diltiazema je

Sočasno uporabljeno zdravilo in režim odmerjanja	Atorvastatin		
	Odmerek	Sprememba AUC ^{&}	Klinično priporočilo [#]
			priporočljivo ustrezno klinično spremljanje bolnikov.
eritromicin 500 mg QID, 7 dni	10 mg, SD	↑ 33% [^]	Priporočljiv je manjši največji odmerek in klinično spremljanje bolnikov.
amlodipin 10 mg, enkratni odmerek	80 mg, SD	↑ 18%	Ni posebnih priporočil.
cimetidin 300 mg QID, 2 tedna	10 mg, OD, 4 tedne	↓ manj kot 1% [^]	Ni posebnih priporočil.
holestipol 10 g BID, 24 tednov	40 mg, OD, 8 tednov	0,74 ^{**}	Ni posebnih priporočil.
antacidna suspenzija magnezijevih in aluminijevih hidroksidov, 30 ml QID, 2 tedna	10 mg, OD, 4 tedne	↓ 35% [^]	Ni posebnih priporočil.
efavirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg, 3 dni	↓ 41%	Ni posebnih priporočil.
rifampicin 600 mg OD, 7 dni (sočasno uporabljen)	40 mg, SD	↑ 30%	V primerih, ko se sočasni uporabi z atorvastatinom ne da izogniti, se priporoča hkratno jemanje odmerka rifampicina in atorvastatina ter klinično spremljanje.
rifampicin 600 mg OD, 5 dni (ločena odmerka)	40 mg, SD	↓ 80%	
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dni	40 mg, SD	↑ 35%	Priporočljiv je manjši začetni odmerek in klinično spremljanje bolnikov.
fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg, SD	↑ 3%	Priporočljiv je manjši začetni odmerek in klinično spremljanje bolnikov.
boceprevir 800 mg TID, 7 dni	40 mg, SD	↑ 2,3-kratno	Priporočljiv je manjši začetni odmerek in klinično spremljanje bolnikov. Med sočasno uporabo z boceprevirjem odmerek atorvastatina ne sme preseči 20 mg na dan.
glekaprevir 400 mg OD/ pibrentasvir 120 mg OD, 7 dni	10 mg, OD, 7 dni	↑ 8,3-kratno	Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo glekaprevir ali pibrentasvir je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
elbasvir 50 mg OD/ grazoprevir 200 mg OD, 13 dni	10 mg, SD	↑ 1,95-kratno	Odmerek atorvastatina pri sočasni uporabi z zdravili, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir, ne sme presegati dnevnega odmerka 20 mg.

OD = enkrat na dan; SD = enkratni odmerek; BID = dvakrat na dan; TID = trikrat na dan; QID = štirikrat na dan
Povečanje je označeno kot "↑", zmanjšanje pa kot "↓".

[&] Podatki, podani kot x-kratna sprememba, predstavljajo enostavno razmerje med sočasno uporabo in uporabo samega atorvastatina (tj. 1-kratno = ni spremembe). Podatki, podani kot % sprememba, predstavljajo % razliko glede na sam atorvastatin (tj. 0 % = ni spremembe).

[#] Glejte poglavji 4.4 in 4.5 za klinični pomen.

^{*} Vsebuje eno ali več sestavin, ki zavirajo CYP3A4, in lahko povečajo plazemsko koncentracijo zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4. Zaužitje 240-ml kozarca grenivkinega soka je povzročilo tudi zmanjšanje AUC aktivnega ortohidroksi presnovka za 20,4 %. Velike količine grenivkinega soka (več kot 1,2 l na dan 5 dni) so povečale AUC atorvastatina za 2,5-krat in AUC aktivnih zaviralcev reduktaze HMG-CoA (atorvastatina in presnovkov) za 1,3-krat.

^{**}razmerje na osnovi enkratnega vzorca vzete 8-16 ur po odmerku.

[^] Celokupna ekvivalentna količina atorvastatina.

Preglednica 2: Učinek atorvastatina na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil

Režim odmerjanja atorvastatina	Sočasno uporabljeno zdravilo		
	Zdravilo/odmerek (mg)	Sprememba AUC ^{&}	Klinično priporočilo
80 mg OD, 10 dni	digoksin 0,25 mg OD, 20 dni	↑ 15%	Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno spremljati.
40 mg OD, 22 dni	peroralni kontraceptiv OD, 2 meseca - noretindron 1 mg - etinilestradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Ni posebnih priporočil.
80 mg OD, 15 dni	*fenazon, 600 mg SD	↑ 3%	Ni posebnih priporočil.
10 mg, SD	tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dni	brez sprememb	Ni posebnih priporočil.
10 mg OD, 4 dni	fosamprenavir 1.400 mg BID, 14 dni	↓ 27%	Ni posebnih priporočil.
10 mg OD, 4 dni	fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dni	brez sprememb	Ni posebnih priporočil.

OD = enkrat na dan; SD = enkratni odmerek; BID = dvakrat na dan

Povečanje je označeno kot "↑", zmanjšanje pa kot "↓".

[&] Podatki, podani kot % sprememba, predstavljajo % razliko glede na sam atorvastatin (tj. 0 % = ni spremembe).

* Sočasna uporaba večkratnih odmerkov atorvastatina in fenazona ima malo ali nič zaznavnih učinkov na očistek fenazona.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Uporaba zdravila Statriam je med nosečnostjo in dojenjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Statriam uporabljati primerno kontracepcijsko zaščito (glejte poglavje 4.3).

Nosečnost:

Atorvastatin

Varnost pri nosečnicah ni bila dokazana. Nadzorovanih kliničnih preskušanj z atorvastatinom pri nosečnicah niso izvajali. V redkih primerih so poročali o prirojenih nepravilnostih zaradi intrauterine izpostavljenosti zaviralcem reduktaze HMG-CoA. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravljenje nosečnice z atorvastatinom lahko zmanjša fetalno koncentracijo mevalonata, ki je prekurzor v biosintezi holesterola. Ateroskleroza je kroničen proces in običajno prenehanje zdravljenja z zdravili za zniževanje ravni serumskih lipidov med nosečnostjo malo vpliva na dolgoročno tveganje za pojav primarne hiperholesterolemije.

Iz omenjenih razlogov, ženske, ki so noseče, poskušajo zanositi ali sumijo, da so noseče, atorvastatina ne smejo uporabljati. Zdravljenje z atorvastatinom je treba prekiniti med obdobjem nosečnosti oziroma do takrat, ko je ugotovljeno, da ženska ni noseča (glejte poglavje 4.3).

Perindopril

Uporaba zaviralcev ACE v prvem trimesečju nosečnosti ni priporočljiva. Uporaba zaviralcev ACE je kontraindicirana v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti (glejte poglavje 4.3).

Epidemiološki podatki niso pokazali teratogenega učinka pri nosečnicah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zaviralcem ACE, vendar pa majhnega povečanja tveganja ni možno izključiti. Pri bolnicah, ki načrtujejo nosečnost, je treba čim prej preiti na druge oblike antihipertenzivnega zdravljenja z uveljavljenim varnostnim profilom za uporabo v nosečnosti. Ob potrjeni nosečnosti je treba zdravljenje z zaviralci ACE takoj prekiniti in, če je primerno, začeti z drugimi oblikami zdravljenja.

Znano je, da izpostavljenost zaviralcem ACE v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti lahko povzroči fetotoksične učinke pri človeku (zmanjšano delovanje ledvic, oligohidramnije, zapoznela zakostenitev lobanje) in toksične učinke pri novorojenčku (odpoved ledvic, hipotenzija, hiperkaliemija) (glejte poglavje 5.3). V primeru izpostavljenosti zaviralcem ACE od drugega trimesečja nosečnosti dalje se priporoča ultrazvočni

pregled delovanja ledvic in lobanje. Dojenčke, katerih matere so prejemale zaviralce ACE, je treba pozorno spremljati zaradi možnosti pojava hipotenzije (glejte tudi poglavji 4.3 in 4.4).

Amlodipin

Varnost amlodipina v nosečnosti pri ljudeh ni bila dokazana. V študijah na živalih so pri velikih odmerkih opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje:

Atorvastatin

Ni znano, ali se pri ljudeh atorvastatin in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Pri podganah je bila koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi podobna kot v mleku (glejte poglavje 5.3). Ženske, ki jemljejo atorvastatin, zaradi možnosti pojava resnih neželenih učinkov ne smejo dojiti svojih dojenčkov. Atorvastatin je med dojenjem kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Perindopril

Ker informacije glede uporabe perindoprila med dojenjem niso na voljo, uporaba perindoprila med dojenjem ni priporočljiva. Med dojenjem ima prednost alternativno zdravljenje z dobro uveljavljenim varnostnim profilom, še posebno če gre za novorojenčka ali nedonošenčka.

Amlodipin

Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3–7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojenega otroka ni znan.

Plodnost:

Atorvastatin

V študijah na živalih atorvastatin ni imel vpliva na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3).

Perindopril

Ni bilo vpliva na sposobnost razmnoževanja ali plodnost.

Amlodipin

Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavih spermijev. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na plodnost so nezadostni. V študiji na podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila Statiam na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

- Atorvastatin ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Perindopril nima neposrednega vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, vendar se lahko pri nekaterih bolnikih zlasti ob začetku zdravljenja ali v kombinaciji z drugimi antihipertenzivnimi zdravili pojavijo individualne reakcije, ki so povezane z nizkim krvnim tlakom.
- Amlodipin ima lahko blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Odzivnost je lahko zmanjšana, če se pri bolniku pojavi omotica, glavobol, utrujenost ali navzea.

Posledica tega je lahko zmanjšana sposobnost vožnje ali upravljanja strojev pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Statiam. Previdnost je priporočljiva predvsem na začetku zdravljenja.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila:

Najbolj pogosti neželeni učinki o katerih so poročali ločeno za atorvastatin, perindopril in amlodipin so: nazofaringitis, preobčutljivost, hiperglikemija, glavobol, faringo-laringealna bolečina, epistaksa, zaprtost, flatulenca, dispepsija, navzea, diareja, spremembe v odvajanju blata, mialgija, artralgijska bolečina v okončinah, mišični spazmi, otekanje sklepov, otekanje gležnjev, bolečina v hrbtu, nenormalen test delovanja jeter, zvišane

vrednosti kreatin kinaze v krvi, somnolenca, omotica, palpitacije, zardevanje, bolečina v trebuhu, edem, utrujenost, parestezije, okvara vida, diplopija, tinitus, vrtoglavica, hipotenzija, kašelj, dispneja, bruhanje, disgevizija, izpuščaj, pruritus, astenija.

Tabelarični seznam neželenih učinkov:

Med zdravljenjem z atorvastatinom, perindoprilom, amlodipinom, ali ko so jih dajali ločeno, so opažali naslednje neželene učinke, razvrščene po organskih sistemih glede na klasifikacijo MedDRA in po naslednjih pogostnostih:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA razred organskega sistema	neželeni učinki	pogostnost		
		atorvastatin	perindopril	amlodipin
Infekcijske in parazitske bolezni	nazofaringitis	pogosti	-	-
	rinitis	-	zelo redki	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija	redki	zelo redki	zelo redki
	levkopenija/nevtropenija	-	zelo redki	zelo redki
	eozinofilija	-	občasni*	-
	agranulocitoza ali pancitopenija	-	zelo redki	-
	hemolitična anemija, značilna za bolnike s prirojenim pomanjkanjem encima G-6PDH	-	zelo redki	-
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	pogosti	-	zelo redki
	anafilaksija	zelo redki	-	-
Presnovne in prehranske motnje	hiperglikemija	pogosti	-	zelo redki
	hipoglikemija	občasni	občasni*	-
	hiponatriemija	-	občasni*	-
	hiperkaliemija, reverzibilna ob ukinitvi (glejte poglavje 4.4)	-	občasni*	-
	anoreksija	občasni	-	-
Psihiatrične motnje	nespečnost	občasni	-	občasni
	sprememba razpoloženja (vključno z anksioznostjo)	-	občasni	občasni
	motnje spanja	-	občasni	-
	depresija	-	-	občasni
	nočne more	občasni	-	-
	stanje zmedenosti	-	zelo redki	redki
Bolezni živčevja	somnolenca	-	občasni*	pogosti
	omotica	občasni	pogosti	pogosti
	glavobol	pogosti	pogosti	pogosti
	tremor	-	-	občasni
	disgevizija	občasni	pogosti	občasni
	sinkopa	-	občasni*	občasni
	hipestezija	občasni	-	občasni
	parestezija	občasni	pogosti	občasni
	hipertonija	-	-	zelo redki
	periferna nevropatija	redki	-	zelo redki

	možganska kap, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri bolnikih iz rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4).	-	zelo redki	-
	amnezija	občasni	-	-
	ekstrapiramidna motnja (ekstrapiramidni sindrom)	-	-	neznana
Očesne bolezni	okvara vida	redki	pogosti	pogosti
	diplopija	-	-	pogosti
	zamegljen vid	občasni	-	-
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	občasni	pogosti	občasni
	vertoglavica	-	pogosti	-
	poslabšanje sluha	zelo redki	-	-
Srčne bolezni	miokardni infarkt, verjetno sekundarno po preveliki hipotenziji pri bolnikih iz rizičnih skupin (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki	zelo redki
	angina pectoris (glejte poglavje 4.4)	-	zelo redki	-
	aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	-	zelo redki	občasni
	tahikardija	-	občasni*	-
	palpitacije	-	občasni*	pogosti
Žilne bolezni	hipotenzija (in z njo povezani učinki)	-	pogosti	občasni
	vaskulitis	-	občasni*	zelo redki
	zardevanje	-	-	pogosti
	Raynaudov fenomen	-	neznana	-
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	faringo-laringealna bolečina	pogosti	-	-
	epistaksa	pogosti	-	-
	kašelj	-	pogosti	občasni
	dispneja	-	pogosti	pogosti
	bronhospazem	-	občasni	-
	eozinofilna pljučnica	-	zelo redki	-
Bolezni prebavil	navzea	pogosti	pogosti	pogosti
	bruhanje	občasni	pogosti	občasni
	bolečina v zgornjem in spodnjem delu trebuha	občasni	pogosti	pogosti
	dispepsija	pogosti	pogosti	pogosti
	diareja	pogosti	pogosti	pogosti
	zaprtje	pogosti	pogosti	pogosti
	suha usta	-	občasni	občasni
	pankreatitis	občasni	zelo redki	zelo redki
	gastritis	-	-	zelo redki
	gingivalna hiperplazija	-	-	zelo redki

	spremembe v odvajanju blata	-	-	pogosti
	spahovanje	občasni	-	-
	flatulenca	pogosti	-	-
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis, citolitični ali holestatični (glejte poglavje 4.4)	občasni	zelo redki	zelo redki
	zlatenica	-	-	zelo redki
	holestaza	redki	-	-
	odpoved jeter	zelo redki	-	-
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	občasni	pogosti	občasni
	pruritus	občasni	pogosti	občasni
	urtikarija	občasni	občasni	občasni
	purpura	-	-	občasni
	sprememba barve kože	-	-	občasni
	hiperhidroza	-	občasni	občasni
	eksantem	-	-	občasni
	alopecija	občasni	-	občasni
	angioedem (glejte poglavje 4.4)	redki	občasni	zelo redki
	eksfoliativni dermatitis	-	-	zelo redki
	pemfigoid	-	občasni*	-
	poslabšanje psoriaze	-	redki*	-
	Stevens-Johnsonov sindrom	redki	-	zelo redki
	fotosenzitivne reakcije	-	občasni*	zelo redki
	toksična epidermalna nekroliza	redki	-	neznana
	multiformni eritem	redki	zelo redki	zelo redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	otekanje sklepov	pogosti	-	-
	otekanje gležnjev	-	-	pogosti
	bolečina v okončini	pogosti	-	-
	artralgija	pogosti	občasni*	občasni
	mišični spazmi	pogosti	pogosti	pogosti
	mialgija	pogosti	občasni*	občasni
	bolečina v hrbtu	pogosti	-	občasni
	bolečina v vratu	občasni	-	-
	utrujenost mišic	občasni	-	-
	miopatija	redki	-	-
	miozitis	redki	-	-
	rabdomioliza	redki	-	-
	pretrganje mišice	redki	-	-
	poškodba kite, ki jo včasih spremlja pretrganje	redki	-	-
	sindrom podoben lupusu	zelo redki	-	-
	imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija (glejte poglavje 4.4)	neznana	-	-
Bolezni sečil	motnje uriniranja	-	-	občasni

	nokturija	-	-	občasni
	polakiurija	-	-	občasni
	ledvična odpoved	-	občasni	-
	akutna ledvična odpoved	-	zelo redki	-
Motnje reprodukcije in dojk	erektilna disfunkcija	-	občasni	občasni
	ginekomastija	zelo redki	-	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	občasni	pogosti	pogosti
	utrujenost	občasni	-	pogosti
	edem	-	-	zelo pogosti
	bolečina v prsnem košu	občasni	občasni*	občasni
	bolečina	-	-	občasni
	splošno slabo počutje	občasni	občasni*	občasni
	periferni edem	občasni	občasni*	-
	pireksija	občasni	občasni*	-
Preiskave	povišane vrednosti sečnine v krvi	-	občasni*	-
	povišane vrednosti kreatinina v krvi	-	občasni*	-
	povišane vrednosti jetrnih encimov	-	redki	zelo redki**
	povišane vrednosti bilirubina v krvi	-	redki	-
	povečana telesna masa	občasni	-	občasni
	pozitiven izvid belih krvnih celic v urinu	občasni	-	-
	zmanjšana telesna masa	-	-	občasni
	nenormalen test delovanja jeter	pogosti	-	-
	zvišanje vrednosti kreatin kinaze v krvi	pogosti	-	-
	znižanje vrednosti hemoglobina in hematokrita	-	zelo redki	-
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	padec	-	občasni*	-

* Pogostnost je za neželene učinke iz spontanih poročil izračunana na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj

** Večinoma v povezavi s holestazo

Tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG CoA so tudi pri bolnikih, zdravljenih z atorvastatinom, poročali o zvišanju vrednosti serumskih aminotransferaz. Te spremembe so bile ponavadi blage in prehodne ter zdravljenja zaradi njih ni bilo treba prekiniti. Klinično pomembno zvišanje (> 3-kratna zgornja meja normalnih vrednosti) serumskih aminotransferaz se je pojavilo pri 0,8 % bolnikov, ki so jemali atorvastatin. Zvišanje je bilo povezano z velikostjo odmerka in je bilo pri vseh bolnikih reverzibilno.

Zvišanje vrednosti serumske kreatin kinaze (CK), ki je presegalo 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti, se je pojavilo pri 2,5 % bolnikov, ki so jemali atorvastatin, kar je podobno kot v kliničnih preskušanjih z drugimi zaviralci reduktaze HMG CoA. Ravni, ki so bile več kot 10-kratnik zgornje meje normalnih vrednosti, so se pojavile pri 0,4 % bolnikov, zdravljenih z atorvastatinom (glejte poglavje 4.4).

Ob uporabi nekaterih statinov so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

- spolna disfunkcija;

- depresija;
- izjemoma so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni, zlasti pri dolgotrajnem zdravljenju (glejte poglavje 4.4);
- sladkorna bolezen: Pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (glukoza v krvi na tešče $\geq 5,6$ mmol/l, ITM > 30 kg/m², zvišani trigliceridi, anamneza hipertenzije).

Pri drugih zaviralcih ACE so poročali o primerih sindroma neprimerne izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH – Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion). SIADH se lahko šteje kot zelo redek a možen zaplet, povezan z zdravljenjem z zaviralci ACE vključno s perindoprilom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, tel: +386 (0)8 2000 500, faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju z zdravilom Satriam pri ljudeh ni podatkov.

Atorvastatin:

Simptomi in zdravljenje:

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje atorvastatina ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti podpirne ukrepe, kot je potrebno. Narediti je treba laboratorijske preiskave jetrne funkcije in spremljati raven CK v serumu. Ker se atorvastatin v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, ni pričakovati, da bi hemodializa pomembno povečala njegov očistek.

Perindopril:

Simptomi:

Simptomi, povezani s prevelikim odmerjanjem zaviralcev ACE, lahko vključujejo hipotenzijo, cirkulatorni šok, motnje elektrolitskega ravnovesja, ledvično odpoved, hiperventilacijo, tahikardijo, palpitacije, bradikardijo, omotico, tesnobo in kašelj.

Zdravljenje:

Priporočeno zdravljenje prevelikega odmerjanja je intravenska infuzija raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %). Če se pojavi hipotenzija, morate bolnika namestiti v položaj za šok. Če je na voljo, lahko razmislite o zdravljenju z infuzijo angiotenzina II in/ali intravenskih kateholaminov. Perindopril lahko odstranite iz sistemskega krvnega obtoka s hemodializo (glejte poglavje 4.4). Srčni spodbujevalnik je indiciran pri bradikardiji, ki se ne odziva na drugo zdravljenje. Nenehno morate spremljati vitalne znake, serumske vrednosti elektrolitov in koncentracijo kreatinina.

Amlodipin:

Izkušenj z namerno prevelikim odmerjanjem pri ljudeh je malo.

Simptomi:

Razpoložljivi podatki kažejo, da lahko izrazito preveliko odmerjanje povzroči obsežno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in potencialno dolgotrajni sistemske hipotenziji, ki lahko privede do šoka s smrtnim izidom.

Zdravljenje:

Klinično pomembna hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina zahteva aktivno podporo srčno-žilnega sistema, vključno s pogostim spremljanjem delovanja srca in dihal, dviganjem okončin ter spremljanjem volumna tekočine v obtoku in količine izločenega urina. Pri ponovnem vzpostavljanju žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko pomaga vazokonstriktor, če za njegovo uporabo ni kontraindikacij. Intravenska uporaba kalcijevega glukonata lahko koristi pri odpravljanju učinkov blokade kalcijevih kanalčkov. V nekaterih primerih lahko koristi izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih je uporaba aktivnega oglja v časovnem obdobju 2 ur po zaužitju 10 mg amlodipina bistveno zmanjšala stopnjo njegove absorpcije. Ker se amlodipin v veliki meri veže na beljakovine, dializa verjetno ni koristna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov, zaviralci reduktaze HMG CoA, druge kombinacije, oznaka ATC: C10BX11

Mehanizem delovanja:

Atorvastatin

Atorvastatin je selektiven, kompetitiven zaviralec reduktaze HMG CoA, encima, ki omejuje hitrost pretvorbe 3-hidroksi-3-metilglutarilkoencima A v mevalonat, ki je predhodnik sterolov, vključno s holesterolom. Trigliceridi in holesterol se v jetrih vgradijo v lipoproteine zelo majhne gostote (VLDL) in se sprostijo v plazmo, po kateri pridejo v periferna tkiva. Lipoproteini majhne gostote (LDL) nastanejo iz VLDL in se razgradijo v prvi vrsti prek receptorja z veliko afiniteto za LDL (receptor LDL).

Perindopril

Perindopril je zaviralec encima, ki pretvarja angiotenzin I v angiotenzin II (encim angiotenzinske konvertaze - ACE). Angiotenzinska konvertaza ali kinaza je eksopeptidaza, ki omogoča pretvorbo angiotenzina I v vazokonstriktor angiotenzin II, pa tudi razgradnjo vazodilatatorja bradikinin v neaktiven heptapeptid. Zaviranje angiotenzinske konvertaze povzroči zmanjšanje ravni angiotenzina II v plazmi, s čimer poveča aktivnost renina v plazmi (z zaviranjem negativnega povratnega učinka sproščanja renina) in zmanjšuje izločanje aldosterona. Ker ACE inaktivira bradikinin, njeno zaviranje privede tudi do povečane aktivnosti kalikreinsko-kininskega sistema v krvnem obtoku in lokalno (in s tem tudi do aktivacije prostaglandinskega sistema). Možno je, da ta mehanizem prispeva k antihipertenzivnemu učinku zaviralcev ACE in da je delno odgovoren za nekatere njihove neželene učinke (npr. kašelj).

Perindopril deluje prek svojega aktivnega presnovka, perindoprilata. Drugi presnovki perindopriila ne zavirajo aktivnosti ACE *in vitro*.

Amlodipin

Amlodipin je zaviralec dotoka kalcijevih ionov iz skupine dihidropiridinov (počasi delujoči zaviralec kanalčkov oziroma antagonist kalcijevih ionov) in zavira vtok kalcijevih ionov skozi membrano v srčno mišico in gladko mišičje žil.

Farmakodinamični učinki:

Atorvastatin

Atorvastatin zniža koncentracijo holesterola v plazmi in lipoproteinov v serumu tako, da zavira reduktazo HMG CoA in posledično biosintezo holesterola v jetrih, poveča tudi število jetrnih receptorjev LDL na površini celic, kar poveča privzem LDL v celico in njegovo razgradnjo.

Atorvastatin zmanjša nastajanje LDL in število delcev LDL. Atorvastatin močno in dolgotrajno poveča dejavnost receptorjev LDL ter ugodno vpliva na kakovost krožečih delcev LDL v obtoku. Atorvastatin učinkovito znižuje vrednost holesterola LDL pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, se pravi v populaciji, ki se ponavadi ne odzove na zdravljenje z zdravili za zniževanje ravni serumskih lipidov.

Perindopril

Hipertenzija:

Perindopril deluje na vse stopnje hipertenzije: blago, zmerno in hudo. Znižata se tako sistolični kot diastolični krvni tlak, leže in stoje.

Perindopril zmanjšuje periferni žilni upor, čemur sledi znižanje krvnega tlaka. Posledično se poveča periferni krvni pretok, ne da bi to vplivalo na srčno frekvenco.

Ledvični krvni pretok se praviloma poveča, medtem ko hitrost glomerulne filtracije (GFR) običajno ostaja nespremenjena.

Srčno popuščanje:

Perindopril zmanjšuje delo srca tako, da zmanjšuje predobremenitev in poobremenitev.

Amlodipin

Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina temelji na neposrednem relaksacijskem vplivu na gladko mišičje žil. Natančnega mehanizma, s katerim amlodipin olajša angino pectoris, še niso podrobno opredelili, vendar pa je znano, da amlodipin zmanjša skupno ishemično breme z naslednjima učinkoma:

1) Amlodipin širi periferne arteriole, s tem pa zmanjša skupni periferni upor (poobremenitev), ki ga mora pri svojem delovanju premagovati srce. Srčni utrip ostaja stabilen, zato taka razbremenitev srca zmanjša miokardno porabo energije in potrebo po kisiku.

2) Mehanizem delovanja amlodipina obsega verjetno tudi širitev glavnih koronarnih arterij in koronarnih arteriol, tako v normalnih kot v ishemičnih področjih. Ta širitev poveča dostavo kisika v miokard pri bolnikih s spazmom koronarne arterije (Prinzmetalova oziroma variantna angina pectoris).

Klinična učinkovitost in varnost:

Z zdravilom Statiam niso izvedli študij vpliva na obolevnost in umrljivost.

Atorvastatin

V študiji odziva na odmerke se je pokazalo, da atorvastatin zmanjša koncentracijo celokupnega holesterola (za 30-46 %), holesterola LDL (za 41-61 %), apolipoproteina B (za 34-50 %) in trigliceridov (za 14-33 %), medtem ko v različni meri zviša vrednosti holesterola HDL in apolipoproteina A1. Ti rezultati veljajo za bolnike s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, nedružinskimi oblikami hiperholesterolemije in mešano hiperlipidemijo, vključno z bolniki s sladkorno boleznijo, ki ni odvisna od inzulina.

Znižanje celokupnega holesterola, holesterola LDL in apolipoproteina B dokazano zmanjša tveganje za srčno-žilne zaplete in srčno-žilno umrljivost.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

V multicentrično, odprto 8-tedensko študijo sočutne uporabe z izbirno fazo podaljšanja za spremenljivo dobo je bilo vključenih 335 bolnikov, od katerih je bilo za 89 bolnikov ugotovljeno, da imajo homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Pri teh 89 bolnikih je bilo povprečno znižanje holesterola LDL približno 20 %. Atorvastatin so dajali v odmerkih do 80 mg/dan.

Preprečevanje srčno-žilnih bolezni

ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) je mednarodno randomizirano preskušanje z 2x2 faktorsko zasnovano. Namen študije ASCOT je bil primerjati učinke dveh antihipertenzivnih režimov zdravljenja pri 19.257 bolnikih (*Blood Pressure Lowering Arm – ASCOT-BPLA*) in učinke dodanega 10 mg atorvastatina v primerjavi s placebom pri 10.305 bolnikih (*Lipid Lowering Arm – ASCOT-LLA*) na koronarne dogodke s smrtnim izidom ali brez njega.

Omenjene učinke atorvastatina na koronarne dogodke s smrtnim izidom ali brez njega so ocenili pri hipertenzivnih bolnikih, starih od 40-79 let, ki pred tem niso imeli miokardnega infarkta ali se niso zdravili zaradi angine pectoris in so imeli koncentracijo celokupnega holesterola $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Vsi bolniki so imeli vsaj tri od naslednjih, vnaprej določenih dejavnikov srčno-žilnega tveganja: moški spol, starost ≥ 55 let, kajenje, diabetes, anamnezo koronarne srčne bolezni pri sorodniku v prvem kolenu, razmerje celokupni holesterol:holesterol HDL > 6 , periferno žilno bolezen, hipertrofijo levega prekata, predhoden možganskožilni dogodek, specifične nenormalnosti EKG ali proteinurijo/albuminurijo.

Bolnike so zdravili z antihipertenzivnimi zdravili, bodisi z amlodipinom bodisi z atenololom. Za doseganje nadzora krvnega tlaka (< 140/90 mm Hg pri bolnikih brez sladkorne bolezni in < 130/80 mm Hg pri bolnikih s sladkorno boleznijo), so bolnikom iz skupine, ki je prejela amlodipin, lahko dodajali perindopril, bolnikom iz skupine, ki je prejela atenolol, pa bendroflumetiazid.

Bolnike so zdravili z antihipertenzivno terapijo (program na podlagi amlodipina ali atenolola) ter bodisi z 10 mg atorvastatina na dan (n = 5.168) ali s placebom (n = 5.137).

Kombinacija atorvastatina in amlodipina je pomembno zmanjšala pojavnost primarnega končnega izida (koronarna srčna bolezen s smrtnim izidom in miokardni infarkt brez smrtnega izida za 53 % (95% IZ [0,31; 0,69], p < 0,0001) v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo + amlodipin, in za 39 % (95% IZ [0,08; 0,59], p < 0,016) v primerjavi s skupino, ki je prejela atorvastatin + atenolol.

V podskupini bolnikov iz študije ASCOT-LLA, ki so jih določili v post-hoc analizi in ki so bili sočasno zdravljeni z atorvastatinom, perindoprilom in amlodipinom (n = 1.814), so se koronarni srčni dogodki s smrtnim izidom in miokardni infarkt brez smrtnega izida (95% IZ [0,36; 1,08]) zmanjšali za 38 % v primerjavi z atorvastatinom, atenololom in bendroflumetiazidom (n = 1.978). Opazili so pomembno 24% zmanjšanje skupnega števila srčno-žilnih zapletov in postopkov (95% IZ [0,59;0,97]), 31% zmanjšanje skupnega števila koronarnih dogodkov (95% IZ [0,48;1,00]) in pomembno 50% zmanjšanje možganske kapi s smrtnim izidom in brez smrtnega izida (95% IZ [0,29;0,86]), pomembno 39% zmanjšanje sestavljenega rezultata z miokardnim infarktom brez smrtnega izida, koronarnimi dogodki s smrtnim izidom in koronarno revaskularizacijo (95% IZ [0,38;0,97]) in 42% zmanjšanje sestavljenega rezultata s srčno-žilno umrljivostjo, miokardnim infarktom in možgansko kapjo (95% IZ [0,40;0,85]).

Perindopril

Hipertenzija:

Antihipertenzivni učinek je največji 4 do 6 ur po enkratnem odmerku in traja najmanj 24 ur: najmanjši učinek znaša približno 87-100 % največjega učinka.

Znižanje krvnega tlaka nastopi hitro. Pri bolnikih, ki se odzivajo, je normalizacija dosežena v enem mesecu in se ohranja brez pojava tahifilaksije.

Po ukinitvi zdravila povratni učinek ne nastopi.

Perindopril zmanjšuje hipertrofijo levega prekata.

Dokazali so, da perindopril pri človeku deluje vazodilatacijsko. Izboljšuje prožnost velikih arterij in zmanjšuje razmerje med medijo in svetlino v malih arterijah.

Pri dodatnem zdravljenju s tiazidnim diuretikom se učinka zdravil sinergistično seštevata. Kombinacija zaviralca ACE in tiazidnega diuretika tudi zmanjšuje tveganje za pojav hipokaliemije kot posledice zdravljenja z diuretiki.

Bolniki s stabilno koronarno arterijsko boleznijo:

Študija EUROPA je bila multicentrično, mednarodno, randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano klinično preskušanje, ki je trajalo 4 leta.

Naključno so razvrstili 12.218 bolnikov, starejših od 18 let, ki so jemali *terc*-butilaminijev perindoprilat v odmerku po 8 mg (kar ustreza 10 mg argininijevega perindoprilata) (n = 6.110) ali placebo (n = 6.108).

Proučevani bolniki so imeli koronarno arterijsko bolezen brez opaženih kliničnih znakov srčnega popuščanja. 90 % bolnikov je imelo dokazan miokardni infarkt in/ali revaskularizacijo koronarnih arterij v anamnezi. Večina bolnikov je prejela preskušano zdravilo poleg konvencionalnega zdravljenja, ki je vključevalo zaviralce agregacije trombocitov, zdravila za zniževanje ravni serumskih lipidov in antagoniste adrenergičnih receptorjev beta.

Kot glavno merilo učinkovitosti so upoštevali sestavljen rezultat s srčno-žilno umrljivostjo, miokardnim infarktom brez smrtnega izida in/ali srčnim zastojem z uspešnim oživljanjem. Zdravljenje s *terc*-butilaminijevim perindoprilatom v odmerku po 8 mg (kar ustreza 10 mg argininijevega perindoprilata) enkrat na dan je signifikantno absolutno zmanjšalo primarni končni izid za 1,9 % (sorazmerno zmanjšanje tveganja za 20 %, 95% IZ [9,4; 28,6], p < 0,001).

Pri bolnikih z miokardnim infarktom in/ali revaskularizacijo v anamnezi so opazili absolutno zmanjšanje za 2,2 %, kar ustreza 22,4% zmanjšanju sorazmernega tveganja za primarni končni izid (95% IZ [12,0; 31,6], p < 0,001) v primerjavi s placebom.

Drugo: dvojna blokada sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)

Uporabo zaviralca ACE v kombinaciji z antagonistom receptorjev angiotenzina II so raziskali v dveh velikih randomiziranih, kontroliranih preskušanjih (ONTARGET (*ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) in VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)). Študijo ONTARGET so izvedli pri bolnikih, ki so imeli anamnezo srčno-žilne ali možganskožilne bolezni ali sladkorno bolezen tipa 2 z znaki okvare končnih organov. Študija VA NEPHRON-D je zajela bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in diabetično nefropatijo.

Ti študiji nista pokazali pomembne koristi glede ledvičnih in/ali srčno-žilnih izidov ali umrljivosti, v primerjavi z monoterapijo pa so opažali večje tveganje za hiperkaliemijo, akutno odpoved ledvic in/ali hipotenzijo. Ti izsledki so pomembni tudi za druge zaviralce ACE in antagoniste receptorjev angiotenzina II, ker so njihove farmakodinamične lastnosti podobne.

Zato se pri bolnikih z diabetično nefropatijo zaviralcev ACE in antagonistov receptorjev angiotenzina II ne sme uporabljati sočasno.

Študija ALTITUDE (*Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*) je preučevala koristi dodatka aliskirena standardnemu zdravljenju z zaviralcem ACE ali antagonistom receptorjev angiotenzina II pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in kronično boleznijo ledvic, srčno-žilno boleznijo ali obojim. Študija se je končala predčasno zaradi večjega tveganja za neželene izide. Srčno-žilna smrt in možganska kap sta bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo. Tudi neželeni dogodki in resni opazovani neželeni učinki (hiperkaliemija, hipotenzija in disfunkcija ledvic) so bili v skupini, ki je prejela aliskiren, pogostejši kot v skupini, ki je prejela placebo.

Amlodipin:

Pri bolnikih s hipertenzijo odmerek amlodipina enkrat na dan klinično pomembno zmanjša krvni tlak v ležečem in stoječem položaju v štiriindvajseturnem presledku. Zaradi počasnega začetka delovanja akutna hipotenzija ni značilen pojav pri uporabi amlodipina.

Pri bolnikih z angino pectoris odmerek amlodipina enkrat na dan podaljša celotni čas vadbe, čas do nastopa angine pectoris in čas do 1-mm depresije segmenta ST in zmanjša pogostnost napadov angine pectoris in jemanje tablet gliceril trinitrata.

Amlodipin ni povezan s kakršnimi koli neželenimi učinki na presnovo ali spremembami lipidov v plazmi in je primeren za uporabo pri bolnikih z astmo, sladkorno boleznijo in protinom.

Uporaba pri bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo

Učinkovitost amlodipina pri preprečevanju kliničnih zapletov pri bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo so ocenjevali v neodvisni, multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, v katero je bilo vključenih 1.997 bolnikov; *Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis* (CAMELOT). Od teh je 663 bolnikov dve leti prejelo amlodipin 5-10 mg, 673 enalapril 10-20 mg in 655 placebo poleg standardnega zdravljenja s statini, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, diuretiki in acetilsalicilno kislino. Ključni rezultati učinkovitosti so predstavljeni v spodnji tabeli. Rezultati so pokazali, da pri bolnikih s koronarno arterijsko boleznijo zdravljenje z amlodipinom spremlja manjše število hospitalizacij zaradi angine pectoris in postopkov revaskularizacij.

Pojavnost pomembnih kliničnih izidov v študiji CAMELOT

Izidi	stopnja srčno-žilnih zapletov, št. (%)			amlodipin vs. placebo	
	amlodipin	placebo	enalapril	razmerje ogroženosti (95% IZ)	vrednost p
<u>Primarni končni izid</u>					
Srčno-žilni neželeni učinki	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Posamezne komponente</u>					
Koronarna revaskularizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03

Hospitalizacija zaradi angine pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
MI brez smrtnega izida	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Možganska kap ali TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Srčno-žilna smrt	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizacija zaradi KSP	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Uspešno oživljanje po zastoju srca	0	4 (0,6)	1 (0,1)	ni podatka	0,04
Novonastala periferna žilna bolezen	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Kratice: KSP = kongestivno srčno popuščanje; IZ= interval zaupanja; MI = miokardni infarkt; TIA = prehodni ishemični napad

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem

Hemodinamske študije in na osnovi obremenitve nadzorovana klinična preskušanja pri bolnikih s srčnim popuščanjem II. do IV. razreda po klasifikaciji NYHA so pokazale, da amlodipin ni povzročil kliničnega poslabšanja v smislu prenašanja obremenitve, iztisnega deleža levega prekata in klinične simptomatike.

S placebom nadzorovana študija (PRAISE), katere cilj je bil ocena bolnikov s srčnim popuščanjem III. do IV. razreda po klasifikaciji NYHA, ki so jemali digoksin, diuretike in zaviralce ACE, je pokazala, da amlodipin ni privedel do povečanja tveganja za smrtni izid ali do višje ravni združene obolevnosti in umrljivosti pri srčnem popuščanju.

V dolgoročni, s placebom nadzorovani študiji (PRAISE-2), v kateri so spremljali uporabo amlodipina pri bolnikih s srčnim popuščanjem III. in IV. razreda po klasifikaciji NYHA, pri katerih ni bilo kliničnih simptomov ali objektivnih ugotovitev, ki bi kazali na to bolezen ali pa je bolezen pri njih obstajala, in ki so jemali stalen odmerek zaviralcev ACE, digitalisa in diuretikov, amlodipin ni vplival na celokupno srčno-žilno umrljivost. Med zdravljenjem z amlodipinom so pri tej populaciji bolnikov zelo pogosto poročali o nastanku pljučnega edema.

Preskušanje zdravljenja za preprečevanje srčne kapi (ALLHAT)

Cilj randomizirane dvojno slepe študije o obolevnosti in umrljivosti, imenovane *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*, je bil primerjati zdravljenja z novjšimi zdravili: amlodipina 2,5-10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopri 10-40 mg/dan (zaviralec ACE) kot zdravljenji prve izbire v primerjavi s tiazidnim diuretikom, klortalidonom 12,5-25 mg/dan pri bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo.

Skupno 33.357 bolnikov s hipertenzijo, starih 55 let ali več, so naključno razporedili v skupine in jih v povprečju spremljali 4,9 let. Bolniki so imeli najmanj en dodaten dejavnik tveganja za koronarno srčno bolezen vključno s predhodnim miokardnim infarktom, možgansko kapjo (> 6 mesecev pred vključitvijo) ali drugo aterosklerotično srčno-žilno boleznijo v anamnezi (skupno 51,5 %), sladkorno boleznijo tipa 2 (36,1 %), holesterolom HDL < 35 mg/dl (11,6 %), hipertrofijo levega prekata, ugotovljeno z elektrokardiogramom ali ehokardiografijo (20,9 %) oziroma so bili v času raziskave kadilci (21,9 %).

Primarni končni izid je bil sestavljen iz koronarne srčne bolezni s smrtnim izidom in miokardnega infarkta brez smrtnega izida. Med zdravljenjem z amlodipinom in zdravljenjem s klortalidonom ni bilo signifikantne razlike v primarnem končnem izidu: relativno tveganje 0,98 (95% IZ [0,90-1,07], p = 0,65). Med sekundarnimi končnimi izidi je bila pogostost pojavljanja srčnega popuščanja (element sestavljenega kombiniranega srčno-žilnega končnega izida) pomembno višja v skupini z amlodipinom kot v skupini s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, relativno tveganje 1,38 (95% IZ [1,25-1,52], p < 0,001)). Vendar pa med zdravljenjem na osnovi amlodipina in zdravljenjem na osnovi klortalidona ni bilo pomembne razlike v umrljivosti zaradi vseh vzrokov: relativno tveganje 0,96 (95% IZ [0,89-1,02], p = 0,20).

Pediatrična populacija

Podatkov o zdravilu Satriam pri otrocih ni na voljo.

Evropska agencija za zdravila je odobrila produktno-specifičen odstop od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Satriam za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju koronarne arterijske

bolezni, hipertenzije in povišanih vrednosti holesterola (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V študiji medsebojnega delovanja med zdravili pri zdravih osebah je sočasno dajanje atorvastatina 40 mg, argininijevega perindoprilata 10 mg in amlodipina 10 mg privedlo do povečanja AUC za 23 % za atorvastatin, ki ne velja za klinično pomembno. Največja koncentracija perindoprilata se je povišala za približno 19 %, vendar ni imela vpliva na farmakokinetiko aktivnega presnovka perindoprilata. Hitrost in obseg absorpcije amlodipina ob sočasnem dajanju atorvastatina in perindoprilata se nista pomembno razlikovala od absorpcije amlodipina, ko so ga bolniki jemali samega.

Atorvastatin:

Absorpcija

Atorvastatin se po peroralni uporabi hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) v 1 do 2 urah. Delež absorpcije se povečuje sorazmerno z odmerkom atorvastatina. V primerjavi s peroralno raztopino atorvastatina je biološka uporabnost atorvastatina po peroralni uporabi filmsko obloženih tablet od 95- do 99-odstotna. Absolutna biološka uporabnost je okrog 12 %, sistemska uporabnost zaviralnega delovanja na reduktazo HMG CoA pa okrog 30 %. Majhna sistemska uporabnost je posledica predsistemskega očiščenja v sluznici prebavil in/ali med presnovo prvega prehoda v jetrih.

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve atorvastatina je približno 381 l. Atorvastatin je $\geq 98\%$ vezan na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Atorvastatin se s citokromom P450 3A4 presnavlja v orto- in parahidroksilirane derivate in različne betaoksidacijske produkte. Poleg drugih poti poteka nadaljnja presnova teh produktov tudi z glukuronidacijo. Orto- in parahidroksilirani presnovki *in vitro* zavirajo reduktazo HMG CoA enako kot atorvastatin. Približno 70 % zaviralnega delovanja na reduktazo HMG CoA v obtoku lahko pripišemo aktivnim presnovkom.

Izločanje

Atorvastatin se po presnovi v jetrih in/ali zunaj jeter izloči predvsem z žolčem. Kot kaže, zdravilo ni pomembno podvrženo enterohepatični recirkulaciji. Povprečni razpolovni čas izločanja atorvastatina pri ljudeh je približno 14 ur. Razpolovni čas zaviranja reduktaze HMG CoA znaša zaradi prispevka aktivnih presnovkov približno od 20 do 30 ur.

Atorvastatin je substrat za jetrna prenašalca, organska anionska prenašalna polipeptida 1B1 (OATP1B1) in 1B3 (OATP1B3). Presnovki atorvastatina so substrati za OATP1B1. Ugotovili so tudi, da je atorvastatin substrat za izločevalne prenašalce, in sicer beljakovino odpornosti proti več zdravilom 1 (MDR1) in beljakovino odpornosti pri raku dojke (BCRP), kar lahko omejuje črevesno absorpcijo atorvastatina in njegovo izločanje z žolčem.

Posebne populacije

Starejši: Plazemske koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov so pri zdravih starejših osebah višje kot pri mlajših odraslih, medtem ko so učinki na lipide v krvi primerljivi s tistimi opaženimi pri mlajših bolnikih.

Spol: Koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov je pri ženskah drugačna kot pri moških (C_{max} je pri ženskah približno 20 % večja, AUC pa 10 % manjša). Razlike niso klinično pomembne in učinek zdravila na lipide se med moškimi in ženskami klinično ne razlikuje.

Ledvična okvara: Bolezen ledvic ne vpliva niti na koncentracijo atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi niti na njihov učinek na lipide.

Jetрна okvara: Pri bolnikih s kronično boleznijo jeter zaradi alkohola (Child-Pugh B) je koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi bistveno večja (C_{max} je približno 16-krat, AUC pa 11-krat večja).

Polimorfizem SLCO1B1: Jetrni privzem vseh zaviralcev reduktaze HMG CoA, vključno z atorvastatinom, vključuje prenašalec OATP1B1. Pri bolnikih s polimorfizmom SLCO1B1 obstaja tveganje za povečano izpostavljenost atorvastatinu, ki lahko vodi do povečanega tveganja za rabdomiolizo (glejte poglavje 4.4). Polimorfizem gena, ki kodira OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) je povezan z 2,4-krat večjo izpostavljenostjo atorvastatinu (AUC) kot pri posameznikih brez te variante genotipa (c.521TT). Genska okvara jetrnega privzema atorvastatina je možna tudi pri teh bolnikih. Možne posledice na učinkovitost so neznane.

Perindopril:

Absorpcija

Po peroralnem jemanju se perindopril hitro absorbira in doseže največjo koncentracijo v 1 uri. Razpolovni čas perindoprila v plazmi znaša 1 uro.

Biotransformacija

Perindopril je predzdravilo. 27 % zaužitega odmerka perindoprila vstopa v krvni obtok v obliki aktivnega presnovka, perindoprilata. Poleg aktivnega perindoprilata perindopril tvori še pet presnovkov, ki so vsi neaktivni. Perindoprilat doseže največjo koncentracijo v plazmi v 3–4 urah.

Ker uživanje hrane zmanjšuje pretvorbo v perindoprilat in zato tudi biološko uporabnost, morajo bolniki argininijev perindoprilat jemati peroralno v enem odmerku na dan, zjutraj pred obrokom.

Linearnost

Dokazali so linearno razmerje med odmerkom perindoprila in izpostavljenostjo v plazmi.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je pri nevezanem perindoprilatu približno 0,2 l/kg. Vezava perindoprilata na beljakovine v plazmi znaša 20 %, večinoma na angiotenzinsko konvertazo, a je odvisna od koncentracije.

Izločanje

Perindoprilat se iz telesa izloča z urinom, končni razpolovni čas nevezane frakcije znaša približno 17 ur, stanje dinamičnega ravnovesja pa je doseženo v 4 dneh.

Posebne populacije

Starejši: Izločanje perindoprilata iz telesa je počasnejše pri starejših in bolnikih s srčnim popuščanjem ali ledvično odpovedjo.

Ledvična okvara: Pri bolnikih z ledvično insuficienco je zaželeno prilagajanje odmerka glede na stopnjo popuščanja (očistek kreatinina).

Dializni očistek perindoprilata je 70 ml/min.

Bolniki s cirozo jeter: Kinetika perindoprila je spremenjena pri bolnikih s cirozo: pri njih se jetrni očistek osnovne molekule zmanjša za polovico. Ker pa se količina nastalega perindoprilata ne zmanjša, odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Amlodipin:

Absorpcija

Po peroralnem vnosu terapevtskega odmerka se amlodipin dobro absorbira, največjo koncentracijo v krvi pa doseže 6-12 ur po vnosu. Ocenjujejo, da je absolutna biološka uporabnost amlodipina od 64 % do 80 %.

Uživanje hrane na biološko uporabnost amlodipina ne vpliva.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije *in vitro* so pokazale, da se približno 97,5 % amlodipina, ki je v obtoku, veže na proteine v plazmi.

Biotransformacija in izločanje

Končni plazemski razpolovni čas izločanja je okrog 35–50 ur, kar se ujema z odmerjanjem enkrat na dan. Amlodipin se v jetrih v velikem obsegu presnovi v neaktivne presnovke, pri čemer se v urinu izloči 10 % nespremenjene spojine in 60 % presnovkov.

Posebne populacije

Jetrna okvara: Kliničnih podatkov o uporabi amlodipina pri bolnikih z okvaro jeter je zelo malo. Očistek amlodipina je pri bolnikih z insuficienco jeter zmanjšan, kar se odraža v daljšem razpolovnem času in povečanju AUC za približno 40–60 %.

Starejši: Čas za doseganje največje plazemske koncentracije amlodipina je pri mlajših in starejših osebah podoben. Očistek amlodipina je pri starejših pogosto zmanjšan, kar posledično pomeni povečanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja. Daljši razpolovni čas in povečanje AUC je bilo pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem za raziskovano starostno skupino v skladu s pričakovanji.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Z zdravilom Statrim niso izvedli predkliničnih študij.

Atorvastatin:

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in vpliv na plodnost: Iz eksperimentalnih poskusov na živalih obstajajo dokazi, da lahko zaviralci reduktaze HMG CoA vplivajo na razvoj zarodka ali ploda. Pri podganah, kuncih in psih atorvastatin ni imel vpliva na plodnost in ni bil teratogen, vendar pa so pri odmerkih, ki so bili toksični za mater, pri podganah in kuncih opazili toksičnost za plod. Med izpostavljenostjo samice velikim odmerkom atorvastatina je bil razvoj potomca podgane zakasnel in postnatalno preživetje se je zmanjšalo. Pri podganah obstajajo dokazi o prehajanju preko placente. Pri podganah je koncentracija atorvastatina v plazmi podobna koncentraciji v mleku. Ni znano, ali se pri ljudeh atorvastatin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Kancerogenost, mutagenost: V skupini 4 *in vitro* testov in 1 *in vivo* preskusa atorvastatin ni pokazal mutagenega ali klastogenega potenciala. Atorvastatin se pri podganah ni izkazal za kancerogenega, vendar so pri miših ob velikih odmerkih (ki so povzročili od 6- do 11-kratno AUC_{0-24h}, doseženo pri človeku med uporabo največjega priporočenega odmerka) ugotovili adenome jetrnih celic pri samcih in karcinome jetrnih celic pri samicah.

Perindopril:

Kronična toksičnost: V študijah kronične peroralne toksičnosti pri podganah ter opicah so bile tarčni organ ledvice, kjer so opazili reverzibilne poškodbe.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in vpliv na plodnost: Študije o toksičnem vplivu na sposobnost razmnoževanja in razvoja (pri podganah, miših, kuncih in opicah) niso pokazale nobenih znakov embriotoksičnosti ali teratogenosti. Vendar so za razred zaviralcev angiotenzinske konvertaze dokazali, da povzročajo neželene učinke na poznejši razvoj ploda, ki so privedli do njegovega odmrta ali prirojenih napak pri glodavcih in kuncih: opazili so poškodbe ledvic in povečan obporodni ter poporodni pogin. Plodnost ni bila prizadeta ne pri podganjih samcih ne pri samicah.

Kancerogenost, mutagenost: V *in vitro* ali *in vivo* študijah niso opazili nobene mutagenosti. V dolgoročnih študijah pri podganah in miših niso opazili nobene kancerogenosti.

Amlodipin:

Vpliv na sposobnost razmnoževanja: Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na podganah in miših so pokazale poznejši datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživelih mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od maksimalnega priporočenega odmerka pri človeku, izraženega v mg/kg.

Okvara plodnosti: Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* maksimalnega priporočenega odmerka 10 mg pri človeku izraženega v mg/m²), ni bilo vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili primerljivi z odmerki pri človeku (izraženi v mg/kg), so ugotovili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter tudi zmanjšanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost: Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne odmerke v višini 0,5 mg/kg/dan, 1,25 mg/kg/dan in

2,5 mg/kg/dan, niso našli nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m² izražen odmerek podoben maksimalnemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil pri miših, vendar ne pri podganah, blizu maksimalnega odmerka, ki so ga še prenašale.

Študije mutagenosti niso pokazale z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

*Na osnovi telesne mase bolnika 50 kg.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Tabletno jedro:

laktoza monohidrat

kalcijev karbonat (E170)

hidroksipropilceluloza (E463)

natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)

mikrokristalna celuloza (E460)

maltodekstrin

magnezijev stearat (E572)

Filmska obloga:

glicerol (E422)

hipromeloza (E464)

makrogol 6000

magnezijev stearat (E572)

titanov dioksid (E171)

rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Vsebnik iz polietilena velike gostote s 100 filmsko obloženimi tabletami: tablete je treba porabiti v 100 dneh po prvem odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vsebnik iz polipropilena: Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Vsebnik iz polietilena velike gostote (vse razen za jakost 40 mg/10 mg/10 mg): za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Vsebnik iz polietilena velike gostote (samo jakost 40 mg/10 mg/10 mg): shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10 filmsko obloženih tablet v vsebniku iz polipropilena, opremljenim z zamaškom iz polietilena majhne gostote, ki vsebuje sušilno sredstvo (na voljo samo za jakost 10 mg/5 mg/5 mg). Vsebnik s tabletami zdravila Statiam 10 mg/5 mg/5 mg vsebuje zmanjševalec pretoka iz polietilena majhne gostote.

28 filmsko obloženih tablet v vsebniku iz polipropilena, opremljenim z zamaškom iz polietilena majhne gostote, ki vsebuje sušilno sredstvo. Vsebnik s tabletami zdravila Statiam 10 mg/5 mg/5 mg vsebuje zmanjševalec pretoka iz polietilena majhne gostote.

30 filmsko obloženih tablet v vsebniku iz polipropilena, opremljenim z zamaškom iz polietilena majhne gostote, ki vsebuje sušilno sredstvo. Vsebnik s tabletami zdravila Statiam 10 mg/5 mg/5 mg vsebuje zmanjševalec pretoka iz polietilena majhne gostote.

100 filmsko obloženih tablet v vsebniku iz polietilena velike gostote, opremljenim z zamaškom z navojem iz polipropilena, ki vsebuje sušilno sredstvo. V vsebniku so kapsule sušilnega sredstva.

Škatla z 10, 28, 30, 84 (3 vsebniki po 28 tablet), 90 (3 vsebniki po 30 tablet) ali 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Servier Pharma d. o. o.
Podmilščakova ulica 24
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/15/02070/001-026

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27.10.2015

Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 6. 2021