

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Triveram 10mg/5mg/5mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
[Triveram 20mg/5mg/5mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία]
[Triveram 20mg/10mg/5mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία]
[Triveram 20mg/10mg/10mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία]
[Triveram 40mg/10mg/10mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10,82 mg atorvastatin calcium trihydrate που ισοδυναμούν με 10 mg atorvastatin, 5 mg perindopril arginine που ισοδυναμούν με 3,40 mg perindopril και 6,94 mg amlodipine besilate που ισοδυναμούν με 5 mg amlodipine
[Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 21,64 mg atorvastatin calcium trihydrate που ισοδυναμούν με 20 mg atorvastatin, 5 mg perindopril arginine που ισοδυναμούν με 3,40 mg perindopril και 6,94 mg amlodipine besilate που ισοδυναμούν με 5 mg amlodipine]
[Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 21,64 mg atorvastatin calcium trihydrate που ισοδυναμούν με 20 mg atorvastatin, 10 mg perindopril arginine που ισοδυναμούν με 6,79 mg perindopril και 6,94 mg amlodipine besilate που ισοδυναμούν με 5 mg amlodipine]
[Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 21,64 mg atorvastatin calcium trihydrate που ισοδυναμούν με 20 mg atorvastatin, 10 mg perindopril arginine που ισοδυναμούν με 6,79 mg perindopril και 13,87 mg amlodipine besilate που ισοδυναμούν με 10 mg amlodipine]
[Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 43,28 mg atorvastatin calcium trihydrate που ισοδυναμούν με 40 mg atorvastatin, 10 mg perindopril arginine που ισοδυναμούν με 6,79 mg perindopril και 13,87 mg amlodipine besilate που ισοδυναμούν με 10 mg amlodipine]

Εκδοχο με γνωστή δράση: μονοϋδρική λακτόζη (27,46 mg για το Triveram 10/5/5 mg, 54,92 mg για το Triveram 20/5/5 mg, 20/10/5 mg και 20/10/10 mg και 109,84 mg για το Triveram 40/10/10 mg).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Triveram 10/5/5 mg: Κίτρινο, στρογγυλό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, διαμέτρου 7 mm, με ακτίνα καμπυλότητας 25 mm, χαραγμένο με '1' στη μία πλευρά και '*☞' στην άλλη.
[Triveram 20/5/5 mg: Κίτρινο, στρογγυλό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, διαμέτρου 8,8 mm, με ακτίνα καμπυλότητας 32 mm, χαραγμένο με '2' στη μία πλευρά και '*☞' στην άλλη.]
[Triveram 20/10/5 mg: Κίτρινο, τετράγωνο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, μήκους πλευράς 9 mm, με ακτίνα καμπυλότητας 16 mm, χαραγμένο με '3' στη μία πλευρά και '*☞' στην άλλη.]
[Triveram 20/10/10 mg: Κίτρινο, επίμηκες, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, μήκους 12,7 mm και πλάτους 6,35 mm, χαραγμένο με '4' στη μία πλευρά και '*☞' στην άλλη.]
[Triveram 40/10/10 mg: Κίτρινο, επίμηκες, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, μήκους 16 mm και πλάτους 8 mm, χαραγμένο με '5' στη μία πλευρά και '*☞' στην άλλη.]

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Triveram ενδείκνυται για τη θεραπευτική αγωγή της ιδιοπαθούς υπέρτασης και/ή της σταθερής στεφανιαίας νόσου, σε συνδυασμό με πρωτογενή υπερχοληστερολαιμία ή μικτή υπερλιπιδαιμία, ως θεραπεία υποκατάστασης σε ενήλικες ασθενείς που ρυθμίζονται επαρκώς με ατορβαστατίνη, περινδοπρίλη και αμλοδιπίνη, οι οποίες χορηγούνται ταυτόχρονα στην ίδια δόση όπως και στον συνδυασμό.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνήθης δοσολογία είναι ένα δισκίο μία φορά την ημέρα.

Ο συνδυασμός σταθερών δόσεων δεν είναι κατάλληλος ως θεραπεία έναρξης.

Εάν απαιτείται αλλαγή της δοσολογίας, η τιτλοποίηση πρέπει να γίνεται με τα συστατικά ξεχωριστά.

Συγχορήγηση με άλλα φάρμακα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)

Σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν τους αντι-ιϊκούς παράγοντες για την ηπατίτιδα C ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη ή λετερμοβίρη για την προφύλαξη από τη λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό ταυτόχρονα με το Triveram, η δόση της ατορβαστατίνης στο Triveram δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg/ημέρα.

Η χρήση Triveram δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα λετερμοβίρη και κυκλοσπορίνη.

Νεφρική διαταραχή (βλέπε παράγραφο 4.4)

Το Triveram μπορεί να χορηγείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≥ 60 ml/min και δεν είναι κατάλληλο για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min. Σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης με χορήγηση των παραγόντων ξεχωριστά.

Ηλικιωμένοι (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2)

Οι ηλικιωμένοι μπορούν να λαμβάνουν Triveram ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία τους.

Ηπατική διαταραχή (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2)

Το Triveram πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική διαταραχή. Το Triveram αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργή ηπατική νόσο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Triveram σε παιδιά και εφήβους δεν έχει διαπιστωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Επομένως, δεν συνιστάται η χρήση σε παιδιά και εφήβους.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το δισκίο Triveram πρέπει να λαμβάνεται σε μία δόση μία φορά την ημέρα, το πρωί πριν από το γεύμα.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε οποιονδήποτε άλλον αναστολέα του MEA ή παράγωγα διυδροπυριδίνης ή στατίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος, κατάλογος των οποίων υπάρχει στην παράγραφο 6.1,
- Ενεργή ηπατική νόσος ή ανεξήγητες επίμονες αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού, που υπερβαίνουν 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο,
- Κατά την κύηση, κατά τη γαλουχία και σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία και δεν χρησιμοποιούν κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα (βλέπε παράγραφο 4.6),
- Ταυτόχρονη χρήση με τα αντιϊκά προϊόντα για την ηπατίτιδα C γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη,
- Σοβαρή υπόταση,
- Καταπληξία (συμπεριλαμβανομένης καρδιογενούς καταπληξίας),
- Απόφραξη της ροής εξώθησης της αριστερής κοιλίας (π.χ. υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια και υψηλού βαθμού αορτική στένωση),

- Αιμοδυναμικά ασταθής καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου,
- Ιστορικό αγγειοοιδήματος (οίδημα Quincke) που συνδέεται με προηγούμενη αγωγή με αναστολέα του ΜΕΑ,
- Κληρονομικό ή ιδιοπαθές αγγειοοίδημα,
- Ταυτόχρονη χρήση με προϊόντα αλίσκιρηνης, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική ανεπάρκεια ($ΡΣΔ < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.1).
- Εξωσωματικές αγωγές που οδηγούν σε επαφή του αίματος με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες (βλ. παράγραφο 4.5),
- Σημαντική αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας ή στένωση της αρτηρίας ενός μονήρους λειτουργούντος νεφρού (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις που σχετίζονται με την ατορβαστατίνη, την περινδοπρίλη και την αμλοδιπίνη, ισχύουν και για το Triveram.

Ηπατικές επιδράσεις:

Λόγω της ατορβαστατίνης, συστατικού του Triveram, πρέπει να πραγματοποιούνται περιοδικά έλεγχοι της ηπατικής λειτουργίας. Οι ασθενείς που εκδηλώνουν οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας. Οι ασθενείς που εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών πρέπει να παρακολουθούνται έως ότου υποχωρήσουν οι διαταραχές. Εάν η αύξηση των τρανσαμινασών πάνω από 3 φορές από το ανώτατο φυσιολογικό όριο επιμένει, συνιστάται μείωση της δόσης της ατορβαστατίνης χρησιμοποιώντας τα συστατικά ξεχωριστά ή αποσύροντας την ατορβαστατίνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Το Triveram πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες αλκοόλ ή/και έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου.

Σπάνια, οι αναστολείς του ΜΕΑ έχουν συνδεθεί με ένα σύνδρομο που ξεκινά με χολοστατικό ίκτερο και εξελίσσεται σε κεραυνοβόλο ηπατική νέκρωση και (ενίοτε) θάνατο. Ο μηχανισμός αυτού του συνδρόμου δεν έχει γίνει κατανοητός. Οι ασθενείς που λαμβάνουν Triveram και εκδηλώνουν ίκτερο ή έντονες αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων πρέπει να διακόπτουν το Triveram και να υποβάλλονται στη δέουσα ιατρική παρακολούθηση (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η ημιπερίοδος ζωής της αμλοδιπίνης παρατείνεται και οι τιμές AUC είναι υψηλότερες σε ασθενείς με διαταραγμένη ηπατική λειτουργία: δεν έχουν καθιερωθεί συστάσεις ως προς τη δοσολογία. Προσεκτικός έλεγχος μπορεί να απαιτείται για ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με Triveram και πάσχουν από σοβαρή ηπατική διαταραχή.

Λαμβάνοντας υπόψη την επίδραση της ατορβαστατίνης, περινδοπρίλης και αμλοδιπίνης, το Triveram αντενδείκνυται σε ασθενείς με ενεργή ηπατική νόσο ή ανεξήγητες επίμονες αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού, που ξεπερνούν κατά 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο. Το Triveram πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική διαταραχή και σε ασθενείς που καταναλώνουν σημαντικές ποσότητες αλκοόλ ή/και έχουν ιστορικό ηπατικής νόσου. Εάν απαιτείται αλλαγή της δοσολογίας, η τιτλοποίηση πρέπει να γίνεται με τα συστατικά ξεχωριστά.

Επίδραση στους σκελετικούς μύες:

Η ατορβαστατίνη, όπως και άλλοι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης, μπορεί, σε σπάνιες περιπτώσεις, να επιδράσει στους σκελετικούς μύες και να προκαλέσει μυαλγία, μυοσίτιδα και μυοπάθεια που μπορεί να εξελιχθεί σε ραβδομυόλυση, μία εν δυνάμει απειλητική για τη ζωή κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από σημαντικά αυξημένα επίπεδα της κινάσης της κρεατίνης (CK) (> 10 πλάσια των ΑΦΤ), μυοσφαιριναιμία και μυοσφαιρινουρία, που μπορεί να προκαλέσει νεφρική ανεπάρκεια.

Προσδιορισμός της κινάσης της κρεατίνης:

Η κινάση της κρεατίνης (CK) δεν πρέπει να προσδιορίζεται μετά από εντατική άσκηση ή παρουσία οποιασδήποτε άλλης εύλογης αιτίας αύξησης της CK, γιατί αυτό δυσχεραίνει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Εάν τα επίπεδα της CK είναι σημαντικά αυξημένα πριν την έναρξη της αγωγής (> 5 πλάσια

των ΑΦΤ), πρέπει να προσδιορίζονται εκ νέου μέσα σε 5 έως 7 ημέρες το αργότερο για να επιβεβαιωθούν τα αποτελέσματα.

Πριν την αγωγή:

Η ατορβαστατίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες προδιάθεσης για ραβδομύλωση. Τα επίπεδα CK πρέπει να υπολογίζονται πριν την έναρξη της αγωγής με στατίνη, στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Νεφρική διαταραχή
 - Υποθυρεοειδισμός
 - Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό κληρονομικών μυϊκών διαταραχών
 - Προηγούμενο ιστορικό μυϊκής τοξικότητας με στατίνη ή φιμπράτη
 - Προηγούμενο ιστορικό ηπατικής νόσου ή/και σε περίπτωση που καταναλώνονται σημαντικές ποσότητες αλκοόλ
 - Σε ηλικιωμένους (ηλικία > 70 ετών), πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη αυτής της μέτρησης, ανάλογα με την παρουσία άλλων προδιαθεσικών παραγόντων για ραβδομύλωση
 - Καταστάσεις όπου μπορεί να σημειωθεί αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα, όπως αλληλεπιδράσεις (βλέπε παράγραφο 4.5) και ειδικοί πληθυσμοί συμπεριλαμβανομένων γενετικών υποπληθυσμών (βλέπε παράγραφο 5.2)

Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο κίνδυνος της αγωγής πρέπει να εκτιμάται σε σχέση με το πιθανό όφελος και συνιστάται κλινική παρακολούθηση.

Εάν τα επίπεδα CK είναι σημαντικά αυξημένα (> 5 φορές των ΑΦΤ) κατά την έναρξη, δεν πρέπει να χορηγείται η αγωγή.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής:

- Πρέπει να ζητείται από τους ασθενείς να αναφέρουν αμέσως μυϊκό πόνο, κράμπες ή αδυναμία, ιδιαίτερα εάν συνοδεύονται από αίσθημα κακουχίας ή πυρετό.
- Εάν εκδηλωθούν τέτοια συμπτώματα ενώ ο ασθενής ακολουθεί αγωγή με Triveram, πρέπει να μετρηθούν τα επίπεδα της CK. Εάν εντοπιστούν σημαντικά αυξημένα επίπεδα (> 5πλάσια των ΑΦΤ), η αγωγή πρέπει να διακοπεί.
- Εάν τα μυϊκά συμπτώματα είναι σοβαρά και προκαλούν διαταραχές στην καθημερινότητα, ακόμα κι αν τα επίπεδα CK είναι αυξημένα σε ≤ 5 x ΑΦΤ, πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της αγωγής.
- Εάν τα συμπτώματα υποχωρήσουν και τα επίπεδα της CK επανέλθουν στο φυσιολογικό, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επαναχορήγησης της ατορβαστατίνης ή χορήγησης εναλλακτικής στατίνης στη χαμηλότερη δόση και με στενή παρακολούθηση.
- Το Triveram πρέπει να διακόπτεται αμέσως, εάν εκδηλωθεί κλινικά σημαντική αύξηση των επιπέδων CK (> 10 x ΑΦΤ) ή εάν διαγνωστεί ή υπάρχει υποψία ραβδομύλωσης.

Ταυτόχρονη αγωγή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:

Λόγω της ατορβαστατίνης, ο κίνδυνος ραβδομύλωσης αυξάνεται όταν το Triveram χορηγείται ταυτόχρονα με ορισμένα φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση ατορβαστατίνης στο πλάσμα, όπως ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 ή μεταφορείς πρωτεϊνών (π.χ. κυκλοσπορίνη, τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, δελαβιρδίνη, στιριπεντόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, λετερμοβίρη και αναστολείς της HIV πρωτεάσης, όπως ριτοναβίρη, λοπιναβίρη, αταζαναβίρη, ιντιναβίρη, δαρουναβίρη, τιπραναβίρη/ριτοναβίρη κλπ). Ο κίνδυνος μυοπάθειας αυξάνεται, επίσης, με την ταυτόχρονη χρήση γεμφιβροζιλής και άλλων φιμπρατών, αντιϊκών για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C (HCV) (μποσεπρεβίρη, τελαπρεβίρη, ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη), ερυθρομυκίνης, νιασίνης ή εξετιμίμπης. Εάν είναι δυνατόν, πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές (χωρίς αλληλεπίδραση) θεραπείες αντί γι' αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες αναφορές ανοσολογικά διαμεσολαβούμενης νεκρωτικής μυοπάθειας (IMNM) κατά τη διάρκεια ή μετά από αγωγή με κάποιες στατίνες. Η IMNM χαρακτηρίζεται κλινικά από επίμονη αδυναμία εγγύς μυός και αυξημένη κρετινική κινάση του ορού, η οποία επιμένει παρά τη διακοπή της αγωγής με στατίνη. Σε περιπτώσεις όπου είναι απαραίτητη η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με Triveram, πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά το όφελος και ο κίνδυνος της ταυτόχρονης αγωγής. Όταν οι ασθενείς λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τη συγκέντρωση

ατορβαστατίνης στο πλάσμα, συνιστάται χαμηλότερη μέγιστη δόση ατορβαστατίνης, γι' αυτό πρέπει να εξετάζεται η τιτλοποίηση σε χαμηλότερη δόση με τα συστατικά ξεχωριστά. Επιπλέον, εάν πρόκειται για ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4, πρέπει να εξετάζεται χαμηλότερη αρχική δόση ατορβαστατίνης και συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών (βλέπε παράγραφο 4.5).

Λόγω του συστατικού της ατορβαστατίνης, το Triveram δεν πρέπει να συγχωρηγείται με συστηματικά χορηγούμενα παρασκευάσματα φουσιδικού οξέος ή εντός 7 ημερών από τη διακοπή της θεραπείας με φουσιδικό οξύ. Σε ασθενείς στους οποίους η συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέος θεωρείται απαραίτητη, η αγωγή με στατίνες πρέπει να διακόπτεται καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής με φουσιδικό οξύ. Έχουν υπάρξει αναφορές για ραβδομύλυση (συμπεριλαμβανομένων κάποιων θανάτων) σε ασθενείς που λαμβάνουν φουσιδικό οξύ σε συνδυασμό με στατίνες (βλ. παράγραφο 4.5). Πρέπει να γίνεται σύσταση στους ασθενείς να ζητούν ιατρική συμβουλή αμέσως μόλις εμφανίσουν οποιοδήποτε σύμπτωμα αδυναμίας των μυών, πόνου ή ευαισθησίας.

Μπορεί να γίνει επαναχορήγηση της θεραπείας με στατίνες 7 ημέρες μετά την τελευταία δόση του φουσιδικού οξέος. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όπου η παρατεταμένη συστηματική χορήγηση φουσιδικού οξέος είναι απαραίτητη, π.χ. για θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων, η ανάγκη για τη συγχωρήγηση του Triveram και του φουσιδικού οξέος, θα πρέπει να εξετάζεται κατά περίπτωση και υπό στενή ιατρική παρακολούθηση.

Διάμεση πνευμονοπάθεια:

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας με μερικές στατίνες, ιδιαίτερα με μακροχρόνια θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.8). Χαρακτηριστικά συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και επιδείνωση της γενικής κατάστασης της υγείας (καταβολή, απώλεια βάρους και πυρετός). Εάν υπάρχει υποψία ότι ασθενής έχει αναπτύξει διάμεση πνευμονοπάθεια, η θεραπεία με στατίνες πρέπει να διακοπεί.

Σακχαρώδης διαβήτης:

Κάποια στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι στατίνες, ως κατηγορία, αυξάνουν τη γλυκόζη του αίματος και ότι, σε ορισμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου για μελλοντική εκδήλωση διαβήτη, μπορεί να προκαλέσουν επίπεδα υπεργλυκαιμίας όπου να απαιτείται η τυπική αγωγή για τον διαβήτη. Ωστόσο, αυτός ο κίνδυνος μπορεί να υπερκεραστεί από τη μείωση του αγγειακού κινδύνου με τις στατίνες και μπορεί να μην είναι, επομένως, λόγος διακοπής της αγωγής με Triveram. Οι ασθενείς κινδύνου (γλυκόζη νηστείας 5,6 έως 6,9 mmol/L, ΔΜΣ > 30kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, υπέρταση) πρέπει να παρακολουθούνται τόσο κλινικά, όσο και βιοχημικά, ανάλογα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες, όταν ακολουθούν αγωγή με Triveram.

Σε διαβητικούς ασθενείς που λαμβάνουν αντιδιαβητικά δισκία ή ινσουλίνη, πρέπει να παρακολουθείται στενά η γλυκαιμική ρύθμιση κατά τον πρώτο μήνα αγωγής με φάρμακα που περιέχουν αναστολέα του ΜΕΑ, όπως το Triveram (βλέπε παράγραφο 4.5).

Καρδιακή ανεπάρκεια:

Το Triveram πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Σε μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια σοβαρού βαθμού (κατηγορίας III και IV κατά NYHA), η αναφερόμενη εμφάνιση πνευμονικού οιδήματος ήταν υψηλότερη στην ομάδα υπό θεραπεία με αμλοδιπίνη συγκριτικά με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 5.1). Φάρμακα τα οποία περιέχουν αναστολείς διαύλων ασβεστίου, συμπεριλαμβανομένης της αμλοδιπίνης, θα πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο μελλοντικών καρδιακών επεισοδίων και θνησιμότητας.

Υπόταση:

Οι αναστολείς του ΜΕΑ, όπως η περινδοπρίλη, μπορεί να προκαλέσουν πτώση της αρτηριακής πίεσης. Η συμπτωματική υπόταση είναι σπάνια σε ανεπίπλεκτους υπερτασικούς ασθενείς και είναι περισσότερο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς που έχουν μειωμένο όγκο αίματος, π.χ. λόγω διουρητικής αγωγής, διαιτητικού περιορισμού του άλατος, αιμοκάθαρσης, διάρροιας ή εμέτου, ή σε ασθενείς που έχουν σοβαρή υπέρταση εξαρτώμενη από τη ρενίνη (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8). Σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, με ή χωρίς σχετιζόμενη νεφρική ανεπάρκεια, έχει παρατηρηθεί συμπτωματική υπόταση. Αυτό είναι πιο πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με πιο σοβαρό βαθμό καρδιακής ανεπάρκειας, όπως δείχνει η χρήση υψηλών δόσεων διουρητικών της αγκύλης, η υπονατρίαμια ή η λειτουργική νεφρική διαταραχή. Σε

ασθενείς υψηλού κινδύνου για συμπτωματική υπόταση, η έναρξη θεραπείας και η προσαρμογή της δόσης πρέπει να παρακολουθούνται στενά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8). Παρόμοιες προφυλάξεις ισχύουν για ασθενείς με ισχαιμία του μυοκαρδίου ή αγγειακή εγκεφαλική νόσο, στους οποίους η υπερβολική πτώση της αρτηριακής πίεσης θα μπορούσε να οδηγήσει σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Εάν εκδηλωθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να ξαπλώσει και, εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να λάβει διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) με ενδοφλέβια χορήγηση. Η παροδική υποτασική απόκριση δεν αποτελεί αντένδειξη για περαιτέρω δόσεις, οι οποίες χορηγούνται συνήθως χωρίς δυσκολία από τη στιγμή που έχει αυξηθεί η πίεση του αίματος μετά από αύξηση του όγκου.

Σε κάποιους ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι έχουν φυσιολογική ή χαμηλή αρτηριακή πίεση, μπορεί να εκδηλωθεί επιπρόσθετη μείωση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης με περινδοπρίλη. Η επίδραση αυτή είναι προβλεπόμενη και δεν αποτελεί, συνήθως, λόγω διακοπής της αγωγής. Εάν η υπόταση γίνει συμπτωματική, μπορεί να χρειάζεται μείωση της δόσης ή διακοπή της αγωγής με Triveram.

Στένωση αορτικής και μιτροειδούς βαλβίδας:

Όπως ισχύει και με άλλα φάρμακα που περιέχουν αναστολείς του ΜΕΑ, όπως περινδοπρίλη, το Triveram πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με στένωση της μιτροειδούς βαλβίδας ή σημαντική αορτική στένωση που δεν είναι υψηλού βαθμού. Η χρήση του Triveram αντενδείκνυται σε ασθενείς με σημαντική απόφραξη της ροής εξώθησης της αριστερής κοιλίας (βλέπε παράγραφο 4.3).

Μεταμόσχευση νεφρού:

Δεν υπάρχει εμπειρία αναφορικά με τη χορήγηση perindopril arginine σε ασθενείς που έχουν πρόσφατα υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού.

Νεφρική διαταραχή:

Το Triveram μπορεί να χορηγείται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης ≥ 60 ml/min και δεν είναι κατάλληλο για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min (μέτρια έως σοβαρή νεφρική διαταραχή). Σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται εξατομικευμένη τιτλοποίηση της δόσης με κάθε ένα από τα συστατικά χωριστά. Η τακτική παρακολούθηση του καλίου και της κρεατινίνης αποτελεί μέρος της τυπικής ιατρικής πράξης για ασθενείς με νεφρική διαταραχή (βλέπε παράγραφο 4.8).

Σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια, η υπόταση μετά την έναρξη αγωγής με αναστολείς του ΜΕΑ, όπως η περινδοπρίλη, μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας. Σε αυτή την περίπτωση, έχει αναφερθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια, συνήθως αναστρέψιμη.

Σε ορισμένους ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικής αρτηρίας ή με στένωση αρτηρίας μονήρους νεφρού, στους οποίους έχουν χορηγηθεί αναστολείς του ΜΕΑ, έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του ορού, συνήθως αναστρέψιμες με τη διακοπή της αγωγής. Αυτό είναι ιδιαίτερα πιθανό σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Εάν συνυπάρχει και νεφραγγειακή υπέρταση, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας.

Ορισμένοι υπερτασικοί ασθενείς χωρίς εμφανή προϋπάρχουσα νεφρική αγγειακή νόσο εμφάνισαν αυξήσεις της ουρίας του αίματος και της κρεατινίνης του ορού, συνήθως μικρής κλίμακας και παροδικές, ιδιαίτερα όταν η περινδοπρίλη χορηγήθηκε ταυτόχρονα με διουρητικό. Αυτό είναι ακόμα πιθανότερο να συμβεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική διαταραχή. Μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης ή/και διακοπή του διουρητικού ή/και του Triveram.

Αμλοδιπίνη μπορεί να χορηγηθεί σε κανονικές δόσεις, σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Οι μεταβολές της συγκέντρωσης αμλοδιπίνης στο πλάσμα δεν συνδέονται με κάποιο βαθμό νεφρικής διαταραχής. Η αμλοδιπίνη δε προορίζεται για αιμοκάθαρση.

Η επίδραση του συνδυασμού Triveram δεν έχει ελεγχθεί σε ασθενείς με νεφρική διαταραχή. Οι δόσεις του Triveram πρέπει να τηρούν τις δοσολογικές συστάσεις των συστατικών του όταν λαμβάνονται χωριστά.

Ασθενείς σε αιμοκάθαρση:

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με μεμβράνες υψηλής ροής και λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολέα του ΜΕΑ. Σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει

να δίνεται προσοχή ώστε να χρησιμοποιούν διαφορετικού τύπου μεμβράνη αιμοκάθαρσης ή διαφορετικής κατηγορίας αντιυπερτασικό παράγοντα.

Υπερευαισθησία/Αγγειοοίδημα:

Αγγειοοίδημα του προσώπου, των άκρων, των χειλέων, των βλεννογόνων, της γλώσσας, της γλωττίδας ή/και του λάρυγγα έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της περινδοπρίλης (βλέπε παράγραφο 4.8). Αυτό μπορεί να συμβεί οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της αγωγής. Σε αυτές τις περιπτώσεις, το Triveram πρέπει να διακόπτεται άμεσα και να αρχίζει η κατάλληλη παρακολούθηση, η οποία θα συνεχίζεται μέχρι να επέλθει πλήρης αποκατάσταση των συμπτωμάτων. Στις περιπτώσεις εκείνες όπου το οίδημα περιοριζόταν στο πρόσωπο και τα χείλη, υπήρξε γενικώς αποκατάσταση του προβλήματος χωρίς αγωγή, μολονότι τα αντισταμινικά έχουν φανεί χρήσιμα στην ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Αγγειοοίδημα που συνδέεται με οίδημα του λάρυγγα μπορεί να είναι θανατηφόρο. Όταν υπάρχει συμμετοχή της γλώσσας, της γλωττίδας ή του λάρυγγα, με πιθανότητα απόφραξης των αεροφόρων οδών, πρέπει να χορηγείται άμεσα θεραπεία επείγουσας αντιμετώπισης. Αυτή μπορεί να περιλαμβάνει τη χορήγηση αδρεναλίνης ή/και τη διατήρηση ανοιχτών αεροφόρων οδών. Ο ασθενής πρέπει να βρίσκεται κάτω από στενή ιατρική παρακολούθηση, μέχρις ότου να επιτευχθεί πλήρης και σταθερή υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Οι ασθενείς με ιστορικό αγγειοοιδήματος, που δεν σχετίζεται με αγωγή με αναστολέα του ΜΕΑ, μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης αγγειοοιδήματος, όταν λαμβάνουν Triveram (βλέπε παράγραφο 4.3).

Εντερικό αγγειοοίδημα έχει σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν κοιλιακό άλγος (με ή χωρίς ναυτία ή έμετο). Σε κάποια περιστατικά, δεν υπήρχε προηγούμενο αγγειοοίδημα του προσώπου και τα επίπεδα C-1 εστεράσης ήταν φυσιολογικά. Το αγγειοοίδημα διαγνώστηκε με διαδικασίες που περιλάμβαναν κοιλιακή αξονική τομογραφία ή υπέρηχο ή κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης και τα συμπτώματα εξαλείφθηκαν μετά τη διακοπή του αναστολέα του ΜΕΑ. Το εντερικό αγγειοοίδημα θα πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση ασθενών υπό αγωγή με Triveram, οι οποίοι εκδηλώνουν κοιλιακό άλγος.

Ταυτόχρονη χρήση με αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμισιρόλιμους):

Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμισιρόλιμους) μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αγγειοοίδημα (π.χ. πρήξιμο των αεραγωγών ή της γλώσσας, με ή χωρίς επιδείνωση του αναπνευστικού (βλ. παράγραφο 4.5).

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την αφαίρεση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL):

Σπάνια, ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ κατά τη διάρκεια αφαίρεσης λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) με θεϊκή δεξτράνη εμφάνισαν απειλητικές για τη ζωή αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Οι αντιδράσεις αυτές αποφεύχθηκαν με προσωρινή διακοπή της αγωγής με τον αναστολέα του ΜΕΑ, πριν από κάθε αφαίρεση.

Αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις κατά την απευαισθητοποίηση:

Ασθενείς που λάμβαναν φάρμακα που περιείχαν αναστολείς του ΜΕΑ, όπως το Triveram, κατά τη διάρκεια αγωγής απευαισθητοποίησης (π.χ. δηλητήριο υμενοπτέρων) εμφάνισαν αναφυλακτοειδείς αντιδράσεις. Στους ίδιους ασθενείς, οι αντιδράσεις αυτές αποφεύχθηκαν όταν οι αναστολείς του ΜΕΑ διακόπηκαν προσωρινά, αλλά επανεμφανίστηκαν όταν οι αναστολείς του ΜΕΑ χορηγήθηκαν ξανά εκ παραδρομής.

Ουδετεροπενία/Ακοκκιοκυτταραιμία/Θρομβοπενία/Αναιμία:

Ουδετεροπενία/ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβοπενία και αναιμία έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ. Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και χωρίς άλλους παράγοντες επιπλοκής, ουδετεροπενία εκδηλώνεται σπάνια. Το Triveram πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από αγγειακή νόσο του κολλαγόνου, που ακολουθούν ανοσοκατασταλτική αγωγή, αγωγή με αλλοπουρινόλη ή προκαϊναμίδη ή συνδυασμό αυτών των παραγόντων επιπλοκής, ιδίως εάν προϋπάρχει βλάβη στη νεφρική λειτουργία. Κάποιοι από αυτούς τους ασθενείς εμφάνισαν σοβαρές μολύνσεις, οι οποίες, σε λίγες περιπτώσεις, δεν ανταποκρίθηκαν σε εντατική αντιβιοτική θεραπεία. Εάν χρησιμοποιηθεί Triveram σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση του αριθμού των λευκοκυττάρων και πρέπει να δίνεται οδηγία στους ασθενείς να αναφέρουν οποιαδήποτε ένδειξη μόλυνσης (π.χ. πονόλαιμος, πυρετός).

Φυλή:

Οι αναστολείς του ΜΕΑ προκαλούν αγγειοσπασμό σε μαύρους ασθενείς σε υψηλότερο ποσοστό απ' ό,τι σε ασθενείς που δεν είναι μαύροι.

Το Triveram, το οποίο περιέχει τον αναστολέα του ΜΕΑ περινδοπρίλη, μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικό στη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε μαύρους ασθενείς σε σύγκριση με ασθενείς που δεν είναι μαύροι, πιθανά λόγω του υψηλότερου επιπολασμού χαμηλών επιπέδων ρενίνης στον πληθυσμό των μαύρων υπερτασικών.

Βήχας:

Με τη χρήση αναστολέων του ΜΕΑ έχει αναφερθεί βήχας. Χαρακτηριστικά, ο βήχας είναι μη παραγωγικός, επίμονος και εξαφανίζεται με τη διακοπή της αγωγής. Ο βήχας που προκαλείται από τους αναστολείς του ΜΕΑ θα πρέπει να θεωρείται μέρος της διαφορικής διάγνωσης του βήχα, σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με Triveram.

Χειρουργική/Αναισθησία:

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε σοβαρή εγχείρηση ή κατά τη διάρκεια χορήγησης αναισθητικών που προκαλούν υπόταση, το Triveram μπορεί να παρεμποδίσει τον σχηματισμό της αγγειοτενσίνης II δευτερογενώς ως προς την αντισταθμιστική απελευθέρωση ρενίνης. Η αγωγή πρέπει να διακόπτεται μία ημέρα πριν την εγχείρηση. Εάν εμφανιστεί υπόταση και θεωρηθεί ότι οφείλεται σε αυτόν τον μηχανισμό, μπορεί να διορθωθεί με αύξηση του όγκου του αίματος.

Υπερκαλιαιμία:

Αυξήσεις του καλίου του ορού έχουν παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ, συμπεριλαμβανομένης της περινδοπρίλης. Οι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση υπερκαλιαιμίας περιλαμβάνουν νεφρική ανεπάρκεια, επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ηλικία (> 70 ετών), σακχαρώδη διαβήτη και άλλα συμβάματα, ιδιαίτερα αφυδάτωση, οξεία μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση και ταυτόχρονη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών (π.χ. σπιρονολακτόνη, επλερενόνη, τριαμετερόνη ή αμιλοριδίδη), συμπληρωμάτων καλίου ή υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο ή αφορούν τους ασθενείς που παίρνουν άλλα φάρμακα τα οποία σχετίζονται με αυξήσεις του καλίου του ορού (π.χ. ηπαρίνη). Η χρήση συμπληρωμάτων καλίου, καλιοσυντηρητικών διουρητικών ή υποκατάστατων άλατος που περιέχουν κάλιο, ιδιαίτερα σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση του καλίου του ορού. Η υπερκαλιαιμία μπορεί να προκαλέσει σοβαρές και, ορισμένες φορές, θανατηφόρες αρρυθμίες. Εάν η ταυτόχρονη χρήση κάποιου από τους προαναφερθέντες παράγοντες με Triveram κρίνεται απαραίτητη, πρέπει να γίνεται με προσοχή και τακτική παρακολούθηση του καλίου του ορού (βλέπε παράγραφο 4.5).

Συνδυασμός με λίθιο:

Δεν συνιστάται ο συνδυασμός λιθίου και φαρμάκων που περιέχουν περινδοπρίλη, όπως το Triveram (βλέπε παράγραφο 4.5).

Διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Υπάρχουν αποδείξεις ότι η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρένης αυξάνει τον κίνδυνο υπότασης, υπερκαλιαιμίας και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας). Ως εκ τούτου, διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρένης δεν συνιστάται. (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.1).

Εάν η θεραπεία διπλού αποκλεισμού θεωρείται απολύτως απαραίτητη, αυτό θα πρέπει να λάβει χώρα μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικού και με συχνή στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και της αρτηριακής πίεσης.

Οι αναστολείς ΜΕΑ και οι αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Πρωτοπαθής αλδοστερονισμός:

Γενικά, οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό δεν ανταποκρίνονται σε αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν μέσω αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Επομένως δεν συνιστάται η χρήση αυτών των προϊόντων.

Έκδοχα:

Λόγω της παρουσίας λακτόζης, οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, δυσασπορόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης ή ολικής ανεπάρκειας στη λακτάση δεν πρέπει να λαμβάνουν Triveram.

Επίπεδα νατρίου

Το Triveram περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Τα δεδομένα από κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) μέσω της συνδυασμένης χρήσης αναστολέων ΜΕΑ, αποκλειστών των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II ή αλίσκιρένης συσχετίζεται με υψηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων συμβάντων, όπως υπόταση, υπερκαλιαιμία και μειωμένη νεφρική λειτουργία (περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας) σε σύγκριση με τη χρήση ενός μόνου παράγοντα που δρα στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (βλ. παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.1).

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με το Triveram και άλλα φάρμακα, αν και έχουν διεξαχθεί μελέτες με ατορβαστατίνη, περινδοπρίλη και αμλοδιπίνη χωριστά. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών δίνονται παρακάτω.

Φάρμακα που προκαλούν υπερκαλιαιμία:

Ορισμένα φάρμακα ή θεραπευτικές κατηγορίες μπορεί να αυξήσουν την εκδήλωση υπερκαλιαιμίας: αλίσκιρένη, άλατα καλίου, καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς του ΜΕΑ, ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II, ΜΣΑΦ, ηπαρίνες, ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, όπως κυκλοσπορίνη ή ταρκόλιμους, τριμεθοπρίμη. Ο συνδυασμός αυτών των φαρμάκων αυξάνει τον κίνδυνο υπερκαλιαιμίας.

Ταυτόχρονη χορήγηση που αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3):

Συστατικό	Γνωστή αλληλεπίδραση με το προϊόν	Αλληλεπίδραση με άλλο φαρμακευτικό προϊόν
Περινδοπρίλη	Αλίσκιρένη	Η ταυτόχρονη θεραπεία με Triveram και αλίσκιρένη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή νεφρική διαταραχή (ΡΣΔ < 60 mL/min/1,73m ²), λόγω του κινδύνου υπερκαλιαιμίας, επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και αύξησης της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.
	Εξωσωματικές αγωγές:	Οι εξωσωματικές αγωγές που οδηγούν σε επαφή του αίματος με αρνητικά φορτισμένες επιφάνειες, όπως αιμοκάθαρση ή αιμοδιήθηση με ορισμένες μεμβράνες υψηλής ροής (π.χ μεμβράνες πολυακρυλονιτριλίου) και αφαίρεση χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών με θεϊκή δεξτράνη, λόγω του αυξημένου κινδύνου σοβαρών αντιδράσεων αναφυλαξίας (βλ. παράγραφο 4.3). Εάν μια τέτοια θεραπεία απαιτείται θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση της χρησιμοποίησης μιας μεμβράνης αιμοκάθαρσης διαφορετικού τύπου ή ενός αντιυπερτασικού παράγοντα διαφορετικής κατηγορίας.

Σακουμπιτρίλη/Βαλσαρτάνη	Η ταυτόχρονη χρήση της περινδοπρίλης με σακουμπιτρίλη/βαλσαρτάνη αντενδείκνυται καθώς η ταυτόχρονη αναστολή της νεπριλυσίνης και του ΜΕΑ, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αγγειοοιδήματος. Δεν πρέπει να ξεκινά η αγωγή με σακουμπιτρίλη /βαλσαρτάνη, μέχρι 36 ώρες μετά τη χορήγηση της τελευταίας δόσης της περινδοπρίλης. Η αγωγή με περινδοπρίλη δεν πρέπει να ξεκινά μέχρι 36 ώρες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης σακουμπιτρίλης/βαλσαρτάνης. (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).
Ατορβαστατίνη Γκλεκαπρεβίρη/πιμπρεντασβίρη	Η ταυτόχρονη θεραπεία με το Triveram αντενδείκνυται λόγω αυξημένου κινδύνου για μυοπάθεια.

Δεν συνιστάται ταυτόχρονη χορήγηση (βλέπε παράγραφο 4.4):

Συστατικό	Γνωστή αλληλεπίδραση με το προϊόν	Αλληλεπίδραση με άλλο φαρμακευτικό προϊόν
Ατορβαστατίνη	Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4	<p>Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4) και είναι υπόστρωμα των ηπατικών μεταφορέων, του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1) και του μεταφορέα 1B3 (OATP1B3). Οι μεταβολίτες της ατορβαστατίνης είναι υποστρώματα του OATP1B1. Η ατορβαστατίνη έχει επίσης ταυτοποιηθεί ως υπόστρωμα της πρωτεΐνης αντίστασης πολλαπλών φαρμάκων 1 (MDR1) και της πρωτεΐνης αντίστασης του καρκίνου του μαστού (BCRP), γεγονός το οποίο μπορεί να περιορίσει την εντερική απορρόφηση και την χολική κάθαρση της ατορβαστατίνης (βλ. παράγραφο 5.2). Η ταυτόχρονη χορήγηση φαρμακευτικών προϊόντων που είναι αναστολείς του CYP3A4 ή των μεταφορέων πρωτεϊνών μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα και να αυξήσει τον κίνδυνο εκδήλωσης μυοπάθειας. Ο κίνδυνος μπορεί, επίσης, να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μπορούν εν δυνάμει να προκαλέσουν μυοπάθεια, όπως φιμπράτες και εζετιμίμη (βλέπε παράγραφο 4.4).</p> <p>Έχει αποδειχτεί ότι οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 οδηγούν σε ιδιαίτερα αυξημένες συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης. Η συγχορήγηση ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 (π.χ. κυκλοσπορίνη, τελιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ντελαβιρδίνη, στριπεντόλη, κετοκοναζόλη, βορικοναζόλη, ιτρακοναζόλη, ποσακοναζόλη, ορισμένα αντιϊικά που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του ΗCV (π.χ. ελμπασβίρη/γκραζοπρεβίρη) και αναστολέων της HIV πρωτεάσης, όπως ριτοναβίρη, λοπιναβίρη, αταζαναβίρη, ιντιναβίρη, νταρουναβίρη κλπ.) με Triveram πρέπει να αποφεύγεται, εάν είναι δυνατόν. Σε περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με Triveram δεν μπορεί να</p>

Συστατικό	Γνωστή αλληλεπίδραση με το προϊόν	Αλληλεπίδραση με άλλο φαρμακευτικό προϊόν
		αποφευχθεί, θα πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση χαμηλότερων δόσεων ατορβαστατίνης στο Triveram και συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση του ασθενή (βλέπε Πίνακα 1).
Περινδοπρίλη	Αλισκιρένη	Σε άλλους ασθενείς, εκτός των ασθενών με διαβήτη ή νεφρική διαταραχή, δεν συνιστάται η ταυτόχρονη αγωγή με Triveram και αλισκιρένη.
	Ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ και αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης	Στη βιβλιογραφία, αναφέρεται ότι, σε ασθενείς με διαπιστωμένη αθηρωματική νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια ή με διαβήτη με βλάβη τελικού οργάνου, η ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ, όπως η περινδοπρίλη στο Triveram και με αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης συνδέεται με υψηλότερη συχνότητα υπότασης, συγκοπτικού επεισοδίου, υπερκαλιαιμίας και επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας (συμπεριλαμβανομένης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας), συγκριτικά με τη χορήγηση ενός μόνο παράγοντα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Ο διπλός αποκλεισμός (π.χ. συνδυάζοντας αναστολέα του ΜΕΑ με αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II) πρέπει να περιορίζεται σε ατομικά καθορισμένα περιστατικά, με στενή παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, των επιπέδων καλίου και της αρτηριακής πίεσης.
	Εστραμουστίνη	Κίνδυνος αυξημένων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως αγγειονευρωτικό οίδημα (αγγειοοίδημα).
	Λίθιο	Αναστρέψιμες αυξήσεις των συγκεντρώσεων λιθίου στον ορό και τοξικότητα έχουν αναφερθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση λιθίου με αναστολείς του ΜΕΑ. Η χρήση του Triveram με λίθιο δεν συνιστάται, αλλά εάν ο συνδυασμός αποδεικνύεται απαραίτητος, πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτικός έλεγχος των επιπέδων λιθίου στον ορό (βλέπε παράγραφο 4.4).
	Καλιοσυντηρητικά διουρητικά (π.χ. τριαμερένη, αμιλορίδη, επλερενόνη, σπιρονολακτόνη), άλατα καλίου	Είναι γνωστό ότι τα φάρμακα αυτά προκαλούν υπερκαλιαιμία (εν δυνάμει θανατηφόρα), ιδιαίτερα σε συνδυασμό με νεφρική διαταραχή (αθροιστικές υπερκαλιαιμικές επιδράσεις). Ο συνδυασμός του Triveram με αυτά τα φάρμακα δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4). Εάν ενδείκνυται, ωστόσο, η ταυτόχρονη χορήγηση, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή και συχνή παρακολούθηση του καλίου του ορού.
Αμλοδιπίνη	Δαντρολένη (έγχυση)	Μετά τη χορήγηση βεραπαμίλης και ενδοφλεβίως δαντρολένης σε ζώα, παρατηρήθηκε θανατηφόρος κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιογενής καταπληξία σχετιζόμενες με υπερκαλιαιμία. Λόγω του κινδύνου εμφάνισης υπερκαλιαιμίας, συνιστάται η αποφυγή συγχορήγησης φαρμάκων που περιέχουν αναστολείς διαύλων του ασβεστίου, όπως το Triveram, σε ασθενείς επιρρεπείς σε κακοήθη υπερθερμία και στην αντιμετώπιση της κακοήθους υπερθερμίας.

Συστατικό	Γνωστή αλληλεπίδραση με το προϊόν	Αλληλεπίδραση με άλλο φαρμακευτικό προϊόν
Ατορβαστατίνη/ Αμλοδιπίνη	Γκρέιπφρουτ ή χυμός γκρέιπφρουτ	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση μεγάλων ποσοτήτων χυμού γκρέιπφρουτ και ατορβαστατίνης (βλέπε Πίνακα 1). Δεν συνιστάται η χορήγηση Triveram, που περιέχει αμλοδιπίνη, με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ, καθώς μπορεί να αυξηθεί η βιοδιαθεσιμότητα σε ορισμένους ασθενείς, με αποτέλεσμα αυξημένες επιδράσεις μείωσης της αρτηριακής πίεσης.

Γαυτόχρονη χορήγηση που απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή:

Συστατικό	Γνωστή αλληλεπίδραση με το προϊόν	Αλληλεπίδραση με άλλο φαρμακευτικό προϊόν
Ατορβαστατίνη	Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4	Μέτριοι αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. ερυθρομυκίνη, διλτιαζέμη, βεραπαμίλη και φλουκοναζόλη) μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στο πλάσμα (βλέπε Πίνακα 1). Έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης μυοπάθειας με τη χρήση ερυθρομυκίνης σε συνδυασμό με στατίνες. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης που να έχουν αξιολογήσει τις επιδράσεις της αμιοδαρόνης ή της βεραπαμίλης στην ατορβαστατίνη. Είναι γνωστό ότι η αμιοδαρόνη και η βεραπαμίλη αναστέλλουν τη δραστηριότητα του CYP3A4 και η συγχορήγηση με ατορβαστατίνη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη έκθεση στην ατορβαστατίνη. Ως εκ τούτου, πρέπει να εξετάζεται χαμηλότερη μέγιστη δόση της ατορβαστατίνης ως συστατικού του Triveram και συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση του ασθενή όταν συγχορηγείται με μέτριους αναστολείς του CYP3A4. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση μετά την έναρξη ή μετά από προσαρμογή της δόσης του αναστολέα.

Συστατικό	Γνωστή αλληλεπίδραση με το προϊόν	Αλληλεπίδραση με άλλο φαρμακευτικό προϊόν
Επαγωγείς του CYP3A4		<p>Ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης με επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A4 (π.χ. εφαιβιρένζη, ριφαμπικίνη, St. John's Wort) μπορεί να οδηγήσει σε ποικίλες μειώσεις των συγκεντρώσεων ατορβαστατίνης στο πλάσμα (βλέπε Πίνακα 1). Λόγω του διπλού μηχανισμού αλληλεπίδρασης της ριφαμπικίνης (επαγωγή του κυτοχρώματος P450 3A4 και αναστολή της πρόσληψης του ηπατοκυττάρου του μεταφορέα OATP1B1), συνιστάται η συγχορήγηση Triveram με ριφαμπικίνη ταυτόχρονα, καθώς η καθυστέρηση της χορήγησης ατορβαστατίνης, μετά από χορήγηση ριφαμπικίνης, έχει συσχετισθεί με σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων ατορβαστατίνης στο πλάσμα. Ωστόσο, η επίδραση της ριφαμπικίνης στις συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στα ηπατικά κύτταρα δεν είναι γνωστή και, εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χορήγηση, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά ως προς την αποτελεσματικότητα.</p>
Διγοξίνη		<p>Όταν συγχορηγήθηκαν πολλαπλές δόσεις διγοξίνης και 10 mg ατορβαστατίνης, αυξήθηκαν ελαφρώς οι σταθερές συγκεντρώσεις διγοξίνης (βλέπε Πίνακα 2). Ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη πρέπει να παρακολουθούνται δεόντως.</p>
Εξετιμίμπη		<p>Η χρήση εξετιμίμπης μόνης της συνδέεται με περιστατικά σχετιζόμενα με τους μυς, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης. Ως εκ τούτου, ο κίνδυνος αυτών των περιστατικών μπορεί να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χρήση εξετιμίμπης και Triveram. Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.</p>
Φουσιδικό οξύ		<p>Ο κίνδυνος εμφάνισης μυοπάθειας συμπεριλαμβανομένης της ραβδομύωσης μπορεί να είναι αυξημένος σε ταυτόχρονη χορήγηση συστηματικά χορηγούμενου φουσιδικού οξέος και στατινών. Ο μηχανισμός αυτής της αλληλεπίδρασης (είτε είναι φαρμακοδυναμικός είτε φαρμακοκινητικός είτε και τα δύο) δεν είναι ακόμα γνωστός. Έχουν υπάρξει αναφορές για ραβδομύωση (συμπεριλαμβανομένων κάποιων θανάτων) σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτόν τον συνδυασμό. Εάν η θεραπεία με συστηματικά χορηγούμενο φουσιδικό οξύ θεωρείται απαραίτητη, η αγωγή με Triveram πρέπει να διακόπτεται καθ'όλη τη διάρκεια της αγωγής με φουσιδικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.4).</p>

Συστατικό	Γνωστή αλληλεπίδραση με το προϊόν	Αλληλεπίδραση με άλλο φαρμακευτικό προϊόν
Γεμφιβροζίλη / φιμπράτες		<p>Η χρήση φιμπρατών μόνων τους συνδέεται περιστασιακά με περιστατικά σχετιζόμενα με τους μύες, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης (βλέπε Πίνακα 1). Ο κίνδυνος αυτών των περιστατικών μπορεί να αυξηθεί κατά την ταυτόχρονη χρήση φιμπρατών και ατορβαστατίνης. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί ταυτόχρονη χορήγηση, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η χαμηλότερη δόση ατορβαστατίνης στο Triveram για την επίτευξη του θεραπευτικού στόχου και θα πρέπει οι ασθενείς να παρακολουθούνται δεόντως (βλέπε παράγραφο 4.4).</p>
Αναστολείς μεταφορέων		<p>Οι αναστολείς μεταφορέων πρωτεϊνών (π.χ. κυκλοσπορίνη, λετερμοβίρη) μπορεί να αυξήσουν την έκθεση στην ατορβαστατίνη (βλέπε Πίνακα 1). Η επίδραση της αναστολής των μεταφορέων ηπατικής πρόσληψης στις συγκεντρώσεις ατορβαστατίνης στα ηπατικά κύτταρα δεν είναι γνωστή. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η ταυτόχρονη χορήγηση, συνιστάται μείωση της δόσης και κλινική παρακολούθηση για την αποτελεσματικότητα.</p> <p><u>Η χρήση Triveram δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα λετερμοβίρη και κυκλοσπορίνη (βλέπε παρ. 4.4).</u></p>

Συστατικό	Γνωστή αλληλεπίδραση με το προϊόν	Αλληλεπίδραση με άλλο φαρμακευτικό προϊόν
Βαρφαρίνη		<p>Σε κλινική μελέτη με ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν χρόνια θεραπεία με βαρφαρίνη, η συγχορήγηση 80 mg ατορβαστατίνης ημερησίως με βαρφαρίνη προκάλεσε μικρή μείωση κατά περίπου 1,7 δευτερόλεπτα στον χρόνο προθρομβίνης, κατά τις πρώτες 4 ημέρες θεραπείας, η οποία επέστρεψε σε φυσιολογικά επίπεδα μέσα στις πρώτες 15 ημέρες θεραπείας με ατορβαστατίνη. Μολονότι έχουν αναφερθεί σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με αντιπηκτικά, ο χρόνος προθρομβίνης θα πρέπει να προσδιορίζεται πριν την έναρξη της θεραπείας με Triveram, σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά και αρκετά συχνά κατά τα αρχικά στάδια της θεραπείας για να διασφαλιστεί ότι δεν σημειώνονται σημαντικές μεταβολές του χρόνου προθρομβίνης. Όταν τεκμηριωθεί σταθεροποίηση του χρόνου προθρομβίνης, ο χρόνος προθρομβίνης μπορεί να παρακολουθείται στα συνήθη χρονικά διαστήματα τα οποία προτείνονται σε ασθενείς που λαμβάνουν κουμαρινικά αντιπηκτικά. Εάν η δοσολογία της ατορβαστατίνης μεταβληθεί ή διακοπεί, θα πρέπει να ακολουθηθεί η ίδια διαδικασία. Η θεραπεία με ατορβαστατίνη δεν έχει συσχετισθεί με αιμορραγία ή μεταβολές στον χρόνο προθρομβίνης, σε ασθενείς οι οποίοι δεν λαμβάνουν αντιπηκτικά.</p>
Περινδοπρίλη	Αντιδιαβητικοί παράγοντες (ινσουλίνες, αντιδιαβητικά δισκία)	<p>Επιδημιολογικές μελέτες έχουν υποδηλώσει ότι η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων του MEA και αντιδιαβητικών φαρμάκων (ινσουλίνες, αντιδιαβητικά δισκία) μπορεί να αυξήσει την υπογλυκαιμική δράση με κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Το φαινόμενο αυτό εμφανίστηκε πιο πιθανό να συμβεί κατά τις πρώτες εβδομάδες θεραπείας συνδυασμού και σε ασθενείς με νεφρική διαταραχή. Η γλυκαιμική ρύθμιση πρέπει να παρακολουθείται στενά κατά τον πρώτο μήνα της αγωγής.</p>
	Βακλοφένη	<p>Αυξημένη αντιυπερτασική δράση. Έλεγχος της αρτηριακής πίεσης και προσαρμογή της δόσης του αντιυπερτασικού, εάν χρειάζεται.</p>

Συστατικό	Γνωστή αλληλεπίδραση με το προϊόν	Αλληλεπίδραση με άλλο φαρμακευτικό προϊόν
	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (συμπεριλαμβανομένης της ασπιρίνης σε δόση $\geq 3\text{g}/\text{ημέρα}$)	Όταν οι αναστολείς του ΜΕΑ χορηγούνται ταυτόχρονα με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (δηλ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε αντιφλεγμονώδη δόση, αναστολείς του COX-2 και μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ), μπορεί να σημειωθεί περιορισμός της αντιυπερτασικής δράσης. Η ταυτόχρονη χρήση αναστολέων του ΜΕΑ και ΜΣΑΦ μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας συμπεριλαμβανομένης πιθανής οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και αύξησης του καλίου του ορού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα προβληματική νεφρική λειτουργία. Ο συνδυασμός Triveram με ΜΣΑΦ πρέπει να χορηγείται με προσοχή, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενυδατώνονται δεόντως και θα πρέπει να δοθεί προσοχή στον έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας μετά την έναρξη της ταυτόχρονης θεραπείας και περιοδικά στη συνέχεια.
	<u>Ρασεκαντοτρίλη:</u>	Είναι γνωστό ότι οι αναστολείς του ΜΕΑ (π.χ. περινδοπρίλη) προκαλούν αγγειοίδημα. Αυτός ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με ρασεκαντοτρίλη (ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της οξείας διάρροιας).
	<u>Αναστολείς mTOR (π.χ. σιρόλιμους, εβερόλιμους, τεμσιρόλιμους</u>	Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με αναστολείς mTOR μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για αγγειοίδημα. (βλ. παράγραφο 4.4)
Αμλοδιπίνη	Αναστολείς του CYP3A4	Η ταυτόχρονη χρήση της αμλοδιπίνης με ισχυρούς ή μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (αναστολείς πρωτεάσης, αντιμυκητιασικά της ομάδας των αζολών, μακρολίδια όπως ερυθρομυκίνη ή κλαριθρομυκίνη, βεραπαμίλη ή διλτιαζέμη) μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική αύξηση της έκθεσης στην αμλοδιπίνη. Η κλινική μετάφραση αυτών των φαρμακοκινητικών (ΦΚ) διαφοροποιήσεων ενδέχεται να είναι εντονότερη στους ηλικιωμένους. Συνεπώς μπορεί να απαιτείται κλινική παρακολούθηση και προσαρμογή της δοσολογίας. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπότασης σε ασθενείς που λαμβάνουν κλαριθρομυκίνη και αμλοδιπίνη. Συστήνεται προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών όταν η αμλοδιπίνη συγχωρηγείται με την κλαριθρομυκίνη.

Συστατικό	Γνωστή αλληλεπίδραση με το προϊόν	Αλληλεπίδραση με άλλο φαρμακευτικό προϊόν
	Επαγωγείς του CYP3A4	Σε συγχορήγηση με γνωστούς επαγωγείς του ενζύμου CYP3A4, η συγκέντρωση της αμλοδιπίνης στο πλάσμα μπορεί να ποικίλει. Επομένως, η αρτηριακή πίεση πρέπει να παρακολουθείται και να εξετάζεται η ρύθμιση των δόσεων τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά τη την ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων, ιδιαίτερα με ισχυρούς επαγωγείς του ενζύμου CYP3A4 (π.χ. ριφαμπικίνη, Υπερικόν το Διάτρητον).

Ταυτόχρονη χορήγηση που πρέπει να λαμβάνεται υπόψη:

Συστατικό	Γνωστή αλληλεπίδραση με το προϊόν	Αλληλεπίδραση με άλλο φαρμακευτικό προϊόν
Ατορβαστατίνη	Κολχικίνη	Αν και δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης με ατορβαστατίνη και κολχικίνη, έχουν αναφερθεί περιστατικά μυοπάθειας με τη συγχορήγηση ατορβαστατίνης και κολχικίνης και πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνταγογραφείται ατορβαστατίνη μαζί με κολχικίνη.
	Κολεστιπόλη	Όταν συγχορηγήθηκε κολεστιπόλη με ατορβαστατίνη, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα ήταν χαμηλότερες (κατά περίπου 25%). Ωστόσο, η επίδραση στα λιπίδια ήταν μεγαλύτερη όταν ατορβαστατίνη και κολεστιπόλη συγχορηγούνταν, απ' ό,τι όταν κάθε φαρμακευτικό προϊόν χορηγούνταν ξεχωριστά.
	Από του στόματος αντισυλληπτικά	Η συγχορήγηση ατορβαστατίνης με από του στόματος αντισυλληπτικό προκάλεσε αυξήσεις στις συγκεντρώσεις νοραιθυνδρόνης και αιθυνυλ-οιστραδιόλης στο πλάσμα (βλέπε Πίνακα 2).
Περινδοπρίλη	Γλιπτίνες (λιναγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη, σιταγλιπτίνη, βιλνταγλιπτίνη)	Αυξημένος κίνδυνος αγγειοιδήματος, λόγω της περιορισμένης δραστηριότητας της διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης 4 (DPP-IV) από τη γλιπτίνη, σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αναστολέα του MEA.
	Συμπαθομιμητικά	Τα συμπαθομιμητικά μπορεί να ελαττώσουν τις αντιπερτασικές επιδράσεις των αναστολέων του MEA.
	Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά / αντιψυχωσικά / αναισθητικά	Η ταυτόχρονη χρήση ορισμένων αναισθητικών φαρμακευτικών προϊόντων, τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και αντιψυχωσικών με αναστολείς του MEA μπορεί να προκαλέσει περαιτέρω μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλέπε παράγραφο 4.4).

Συστατικό	Γνωστή αλληλεπίδραση με το προϊόν	Αλληλεπίδραση με άλλο φαρμακευτικό προϊόν
	Χρυσός	Νιτριοειδείς αντιδράσεις (τα συμπτώματα περιλαμβάνουν έξαψη του προσώπου, ναυτία, έμετο και υπόταση) έχουν σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με ενέσιμο χρυσό (νάτριο aurothiomalate) και ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ συμπεριλαμβανομένης της περινδοπρίλης.
Αμλοδιπίνη	Διγοξίνη, ατορβαστατίνη ή βαρφαρίνη	Σε κλινικές μελέτες αλληλεπίδρασης, η αμλοδιπίνη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης, της διγοξίνης, της βαρφαρίνης..
	<u>Τακρόλιμους:</u>	Υπάρχει ο κίνδυνος αυξημένων επιπέδων τακρόλιμους στο αίμα όταν συγχωρηγείται με την αμλοδιπίνη. Για να αποφευχθεί η τοξικότητα από το τακρόλιμους, η χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενείς υπό θεραπεία με τακρόλιμους απαιτεί παρακολούθηση των επιπέδων του τακρόλιμους στο αίμα και προσαρμογή της δοσολογίας του τακρόλιμους, όταν απαιτείται.
	Μηχανιστικός στόχος των αναστολέων (mTOR) της Ραπαμυκίνης	Οι αναστολείς mTOR, όπως οι σιρόλιμους, τεμσιρόλιμους και εβερόλιμους είναι υποστρώματα του ενζύμου CYP3A. Η αμλοδιπίνη είναι ασθενής αναστολέας του ενζύμου CYP3A. Κατά την ταυτόχρονη χρήση των αναστολέων mTOR, η αμλοδιπίνη μπορεί να αυξήσει την έκθεση των αναστολέων mTOR.
	<u>Κυκλοσπορίνη:</u>	Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων με κυκλοσπορίνη και αμλοδιπίνη σε υγιείς εθελοντές ή άλλους πληθυσμούς με εξαίρεση τους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, όπου παρατηρήθηκαν ποικίλες αυξήσεις (μέσος όρος 0% - 40%) των χαμηλών συγκεντρώσεων της κυκλοσπορίνης. Θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση παρακολούθησης των επιπέδων της κυκλοσπορίνης σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού που παίρνουν αμλοδιπίνη και να γίνονται μειώσεις στη δοσολογία της κυκλοσπορίνης όταν κρίνεται απαραίτητο.
Περινδοπρίλη / Αμλοδιπίνη	Αντιπερτασικοί παράγοντες και αγγειοδιασταλτικά	Η ταυτόχρονη χρήση αυτών των παραγόντων μπορεί να αυξήσει την υποτασική δράση του Triveram. Η ταυτόχρονη χρήση με νιτρογλυκερίνη και άλλα νιτρώδη ή άλλα αγγειοδιασταλτικά μπορεί να μειώσει περαιτέρω την αρτηριακή πίεση.

Πίνακας 1. Επιδράσεις συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ατορβαστατίνης

Συγχωρηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν και δοσολογικό σχήμα	Ατορβαστατίνη		
	Δοσολογία	Μεταβολή στην AUC ^{&}	Κλινική σύσταση [#]
Τιπρανάβιρη 500 mg BID/Ριτοναβίρη 200 mg	40 mg την ημέρα 1, 10 mg την ημέρα 20	↑ 9,4 φορές	Στις περιπτώσεις όπου η συγχωρήγηση ατορβαστατίνης

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν και δοσολογικό σχήμα	Ατορβαστατίνη		
	Δοσολογία	Μεταβολή στην AUC ^{&}	Κλινική σύσταση [#]
BID, 8 ημέρες (ημέρες 14 to 21)			είναι απαραίτητη, η δόση της δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg ημερησίως. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Τελαπρεβίρη 750 mg, q8h, 10 ημέρες	20 mg, SD	↑ 7,9 φορές	
Κυκλοσπορίνη 5,2 mg/kg/ημέρα, σταθερή δόση	10 mg, OD, για 28 ημέρες	↑ 8,7 φορές	
Λοπιναβίρη 400 mg BID/ Ριτοναβίρη 100 mg BID, 14 ημέρες	20 mg, OD, για 4 ημέρες	↑ 5,9 φορές	Στις περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση ατορβαστατίνης είναι απαραίτητη, συνιστάται χαμηλότερη δόση συντήρησης της ατορβαστατίνης. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση των ασθενών των οποίων η δόση της ατορβαστατίνης υπερβαίνει τα 20 mg.
Κλαριθρομυκίνη 500 mg BID, 9 ημέρες	80 mg, OD, για 8 ημέρες	↑ 4,4 φορές	
Σακουιναβίρη 400 mg BID/ Ριτοναβίρη (300 mg BID από τις ημέρες 5-7, αύξηση στα 400 mg BID την ημέρα 8), ημέρες 4-18, 30 λεπτά μετά τη λήψη της δόσης της ατορβαστατίνης	40 mg, OD, για 4 ημέρες	↑ 3,9 φορές	
Δαρουναβίρη 300 mg BID/ Ριτοναβίρη 100 mg BID, 9 ημέρες	10 mg, OD, για 4 ημέρες	↑ 3,3 φορές	
Ιτρακοναζόλη 200 mg OD, 4 ημέρες	40 mg, SD	↑ 3,3 φορές	
Φοσαμπρεναβίρη 700 mg BID/ Ριτοναβίρη 100 mg BID, 14 ημέρες	10 mg, OD, για 4 ημέρες	↑ 2,5 φορές	Στις περιπτώσεις όπου η συγχορήγηση ατορβαστατίνης είναι απαραίτητη, συνιστάται χαμηλότερη δόση συντήρησης της ατορβαστατίνης. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση των ασθενών των οποίων η δόση της ατορβαστατίνης υπερβαίνει τα 40 mg.
Φοσαμπρεναβίρη 1400 mg BID, 14 ημέρες	10 mg, OD, για 4 ημέρες	↑ 2,3 φορές	
Λετερμοβίρη 480 mg OD, 10 ημέρες	20 mg, SD	↑ 3,29 φορές	
Νελφιναβίρη 1250 mg BID, 14 ημέρες	10 mg, OD, για 28 ημέρες	↑ 1,7 φορές [^]	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
Χυμός γκρέιπφρουτ, 240 mL OD*	40 mg, SD	↑ 37%	Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη λήψη μεγάλων ποσοτήτων χυμού γκρέιπφρουτ και ατορβαστατίνης.
Διαλτιαζέμη 240 mg OD, 28 ημέρες	40 mg, SD	↑ 51% [^]	Συνιστάται κατάλληλη κλινική παρακολούθηση στους ασθενείς, κατόπιν έναρξης ή μεταβολής της δόσης της διλτιαζέμης.
Ερυθρομυκίνη 500 mg QID, 7 ημέρες	10 mg, SD	↑ 33% [^]	Συνιστάται η χαμηλότερη μέγιστη δόση και κλινική παρακολούθηση

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν και δοσολογικό σχήμα	Ατορβαστατίνη		
	Δοσολογία	Μεταβολή στην AUC ^{&}	Κλινική σύσταση [#]
			αυτών των ασθενών.
Αμλοδιπίνη 10 mg, SD	80 mg, SD	↑ 18%	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
Σιμετιδίνη 300 mg QID, 2 εβδομάδες	10 mg, OD, για 4 εβδομάδες	↓ κάτω από 1% [^]	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
Κολεστιπόλη 10 g BID, 24 εβδομάδες	40 mg OD για 8 εβδομάδες	0,74**	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
Αντιόξινο εναιώρημα υδροξειδίων μαγνησίου και αλουμινίου, 30 mL QID, 2 εβδομάδες	10 mg, OD, για 4 εβδομάδες	↓ 35% [^]	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
Εφαβιρένζη 600 mg OD, 14 ημέρες	10 mg για 3 ημέρες	↓ 41%	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
Ριφαμπικίνη 600 mg OD, 7 ημέρες (συγχορηγούμενη)	40 mg SD	↑ 30%	Εάν η συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί, συνιστάται ταυτόχρονη χορήγηση ατορβαστατίνης με ριφαμπικίνη, με κλινική παρακολούθηση.
Ριφαμπικίνη 600 mg OD, 5 ημέρες (χωριστές δόσεις)	40 mg SD	↓ 80%	
Γεμφιβροζίλη 600 mg BID, 7 ημέρες	40 mg SD	↑ 35%	Συνιστάται χαμηλότερη δόση έναρξης και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Φαινοφιμπράτη 160 mg OD, 7 ημέρες	40 mg SD	↑ 3%	Συνιστάται χαμηλότερη δόση έναρξης και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών.
Μποσεπρεβίρη 800 mg TID, 7 ημέρες	40 mg SD	↑ 2,3 φορές	Συνιστάται χαμηλότερη δόση έναρξης και κλινική παρακολούθηση αυτών των ασθενών. Η δόση της ατορβαστατίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg ημερησίως, όταν συγχορηγείται με μποσεπρεβίρη.
Γκλεκαπρεβίρη 400 mg OD/Πιμπρεντασβίρη 120 mg OD, 7 ημέρες	10 mg OD για 7 ημέρες	↑ 8,3 φορές	Η συγχορήγηση με προϊόντα που περιέχουν γκλεκαπρεβίρη ή πιμπρεντασβίρη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).
Ελμπασβίρη 50 mg OD / Γκραζοπρεβίρη 200 mg OD, 13 ημέρες	10 mg SD	↑ 1,95 φορές	Η δόση της ατορβαστατίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει την ημερήσια δόση των 20 mg κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με προϊόντα που περιέχουν ελμπασβίρη ή γκραζοπρεβίρη.

OD= μία φορά ημερησίως, SD = μονή δόση, BID = δύο φορές ημερησίως, QID = τέσσερις φορές ημερησίως, TID=τρεις φορές ημερησίως

Η αύξηση υποδεικνύεται ως “↑”, η μείωση ως “↓”

[&] Τα δεδομένα που αναγράφονται ως μεταβολές χ-φορές απεικονίζουν απλή αναλογία μεταξύ συγχορήγησης και ατορβαστατίνης μόνης (δηλαδή, 1-φορά=καμιά μεταβολή). Τα δεδομένα που αναγράφονται ως μεταβολές επί τοις % απεικονίζουν την επί τοις % διαφορά σε σχέση με την ατορβαστατίνη μόνο (δηλαδή, 0%=καμιά μεταβολή).

[#] Βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5 για κλινική σημασία.

Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν και δοσολογικό σχήμα	Ατορβαστατίνη		
	Δοσολογία	Μεταβολή στην AUC^{&}	Κλινική σύσταση[#]

* Περιέχει ένα ή περισσότερα συστατικά που αναστέλλουν το CYP3A4 και μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP3A4. Η λήψη ενός ποτηριού των 240 ml χυμού γκρέιπφρουτ είχε επίσης ως αποτέλεσμα τη μείωση της AUC κατά 20,4% του δραστικού ορθοϋδροξυ- μεταβολίτη. Μεγάλες ποσότητες χυμού γκρέιπφρουτ (πάνω από 1,2 l ημερησίως για 5 ημέρες) αύξησαν την AUC της ατορβαστατίνης κατά 2,5 φορές και την AUC της δραστικής (ατορβαστατίνη και μεταβολίτες) αναστολής της HMG-CoA αναγωγάσης κατά 1,3 φορές.

** Αναλογία με βάση μεμονωμένο δείγμα που λήφθηκε 8-16 ώρες μετά τη δόση.

[^] Ολική ισοδύναμη δραστηριότητα ατορβαστατίνης

Πίνακας 2. Επίδραση της ατορβαστατίνης στη φαρμακοκινητική συγχορηγούμενων φαρμάκων

Δοσολογικό σχήμα ατορβαστατίνης	Συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν		
	Φαρμακευτικό προϊόν / Δοσολογία (mg)	Μεταβολή στην AUC^{&}	Κλινική σύσταση
80 mg, OD, για 10 ημέρες	Διγοξίνη, 0,25 mg, OD, 20 ημέρες	↑ 15%	Ασθενείς που λαμβάνουν διγοξίνη πρέπει να παρακολουθούνται κατάλληλα.
40 mg, OD, για 22 ημέρες	Αντισυλληπτικά δισκία OD, 2 μήνες - Νοραιθυνδρόνη, 1 mg - Αιθυνυλ- οιστραδιόλη, 35 μg	↑ 28% ↑ 19%	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
80 mg, OD, για 15 ημέρες	*Φαιναζόνη, 600 mg, SD	↑ 3%	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
10 mg, SD	Τιπραναβίρη 500 mg, BID/ριτοναβίρη 200 mg BID, 7 ημέρες	Καμιά μεταβολή	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
10 mg, OD, για 4 ημέρες	Φοσαμπρεναβίρη 1400 mg, BID, 14 ημέρες	↓ 27%	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.
10 mg, OD, για 4 ημέρες	Φοσαμπρεναβίρη 700 mg BID/ριτοναβίρη 100 mg BID, 14 ημέρες	Καμιά μεταβολή	Δεν υπάρχει συγκεκριμένη σύσταση.

OD= μία φορά ημερησίως, SD = μονή δόση, BID = δύο φορές ημερησίως

Η αύξηση υποδεικνύεται ως “↑”, η μείωση ως “↓”

[&] Τα δεδομένα που αναγράφονται ως μεταβολές επί τοις % απεικονίζουν την επί τοις % διαφορά σε σχέση με την ατορβαστατίνη μόνο (δηλαδή, 0% = καμιά μεταβολή)

* Η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων ατορβαστατίνης και φαιναζόνης έδειξε μικρή ή καθόλου επίδραση στην κάθαρση της φαιναζόνης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Το Triveram αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας (βλέπε παράγραφο 4.3).

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της αγωγής με Triveram (βλέπε παράγραφο 4.3).

Κύηση:

Ατορβαστατίνη

Η ασφάλεια στις εγκύους δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν έχουν διεξαχθεί ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε εγκύους. Έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές για συγγενείς ανωμαλίες κατόπιν ενδομητρικής έκθεσης σε

αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή (βλέπε παράγραφο 5.3).

Η θεραπευτική αγωγή της μητέρας με ατορβαστατίνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα του μεβαλονικού οξέος το οποίο είναι πρόδρομος της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης. Η αθηροσκλήρωση είναι μια χρόνια διαδικασία και, συνήθως, η διακοπή των φαρμακευτικών προϊόντων που μειώνουν τα επίπεδα των λιπιδίων στο αίμα κατά τη διάρκεια της κύησης πρέπει να έχει μικρή επίπτωση στον μακροπρόθεσμο κίνδυνο που σχετίζεται με την πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία.

Γι' αυτούς τους λόγους, η ατορβαστατίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε γυναίκες που είναι έγκυες, προσπαθούν να μείνουν έγκυες ή υπάρχει υπόνοια πως είναι έγκυες. Η θεραπευτική αγωγή με ατορβαστατίνη πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της κύησης ή μέχρι να εξακριβωθεί ότι η γυναίκα δεν είναι έγκυος (βλέπε παράγραφο 4.3).

Περινδοπρίλη

Η χρήση αναστολέων του ΜΕΑ δεν συνιστάται κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Η χρήση αναστολέων του ΜΕΑ αντενδείκνυται κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (βλέπε παράγραφο 4.3).

Τα επιδημιολογικά στοιχεία αναφορικά με τον κίνδυνο τερατογένεσης μετά από έκθεση σε αναστολείς του ΜΕΑ κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης δεν έχουν καταλήξει σε συμπεράσματα. Ωστόσο, μια μικρή αύξηση του κινδύνου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ασθενείς που προγραμματίζουν εγκυμοσύνη πρέπει να αντικαθιστούν την αγωγή με εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές οι οποίες διαθέτουν εδραιωμένο προφίλ ασφάλειας για χορήγηση κατά την εγκυμοσύνη. Όταν διαπιστώνεται εγκυμοσύνη, η αγωγή με αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να διακόπτεται άμεσα και, εάν χρειάζεται, να ξεκινάει εναλλακτική θεραπεία.

Είναι γνωστό ότι η έκθεση σε θεραπεία με αναστολέα του ΜΕΑ κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο προκαλεί ανθρώπινη εμβρυοτοξικότητα (μειωμένη νεφρική λειτουργία, ολιγοϋδράμνιο, επιβράδυνση της οστεοποίησης του κρανίου) και νεογνική τοξικότητα (νεφρική ανεπάρκεια, υπόταση, υπερκαλιαιμία) (βλέπε παράγραφο 5.3). Εάν η έκθεση σε αναστολέα του ΜΕΑ έχει πραγματοποιηθεί από το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, συνιστάται υπερηχογραφικός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του κρανίου. Βρέφη των οποίων οι μητέρες λάμβαναν αναστολείς του ΜΕΑ πρέπει να παρακολουθούνται στενά για υπόταση (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Αιλοδιπίνη

Η ασφάλεια της αιλοδιπίνης κατά τη διάρκεια της κύησης δεν έχει τεκμηριωθεί. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ζώα, παρατηρήθηκε αναπαραγωγική τοξικότητα σε υψηλές δόσεις (βλέπε παράγραφο 5.3).

Γαλουχία:

Ατορβαστατίνη

Δεν είναι γνωστό εάν η ατορβαστατίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Στους επίμυες, οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι ίδιες με αυτές στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3). Λόγω της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων αντιδράσεων, οι γυναίκες που λαμβάνουν ατορβαστατίνη δεν πρέπει να θηλάζουν τα βρέφη τους. Η ατορβαστατίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλέπε παράγραφο 4.3).

Περινδοπρίλη

Εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της περινδοπρίλης κατά τη διάρκεια του θηλασμού, η περινδοπρίλη δεν συνιστάται και είναι προτιμότερο να εξετάζονται εναλλακτικές αντιυπερτασικές αγωγές που διαθέτουν τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας για χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας, κυρίως κατά τον θηλασμό νεογνών ή πρόωρων βρεφών.

Αιλοδιπίνη

Η αιλοδιπίνη εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Το ποσοστό που λαμβάνεται από το νήπιο σε σχέση με τη μητρική δόση, υπολογίζεται με ένα διατεταρτημοριακό διάστημα από 3-7%, με μέγιστο το 15%. Η επίδραση της αιλοδιπίνης στα νήπια είναι άγνωστη.

Γονιμότητα:

Ατορβαστατίνη

Σε μελέτες που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα, η ατορβαστατίνη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα των αρρένων ή των θηλέων (βλέπε παράγραφο 5.3).

Περινδοπρίλη

Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην αναπαραγωγική ικανότητα ή γονιμότητα.

Αμλοδιπίνη

Αναστρέψιμες βιοχημικές αλλαγές στην κεφαλή των σπερματοζωαρίων έχουν αναφερθεί σε κάποιους ασθενείς που λάμβαναν ως αγωγή αναστολείς διαύλων ασβεστίου. Τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή σχετικά με τη δυνητική επίδραση της αμλοδιπίνης στη γονιμότητα. Σε μία μελέτη σε επίμυες παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις του Triveram στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

- Η ατορβαστατίνη έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Η περινδοπρίλη δεν ασκεί άμεση επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών, αλλά είναι δυνατόν να εκδηλωθούν σε ορισμένους ασθενείς ατομικές αντιδράσεις που σχετίζονται με χαμηλή αρτηριακή πίεση, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της αγωγής ή σε συνδυασμό με άλλο αντιυπερτασικό φάρμακο.
- Η αμλοδιπίνη μπορεί να έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Εάν οι ασθενείς που λαμβάνουν αμλοδιπίνη υποφέρουν από ζάλη, κεφαλαλγία, κόπωση ή ναυτία, μπορεί να έχει επηρεασθεί η ικανότητα αντίδρασής τους.

Κατά συνέπεια, η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών μπορεί να επηρεαστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν Triveram. Συνιστάται προσοχή, ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπείας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ:

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις με ατορβαστατίνη, περινδοπρίλη και αμλοδιπίνη, όταν χορηγούνται χωριστά, περιλαμβάνουν: ρινοφαρυγγίτιδα, υπερευαισθησία, υπεργλυκαιμία, κεφαλαλγία, φαρυγγολαρυγγικό άλγος, επίσταξη, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμό, δυσπεψία, ναυτία, διάρροια, μεταβολή στη συνήθεια του εντέρου, μυαλγία, αρθραλγία, άλγος στα άκρα, μυϊκούς σπασμούς, οίδημα των αρθρώσεων, πρήξιμο των αστραγάλων, οσφυαλγία, διαταραγμένη δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας, αυξημένη κίνηση της κρεατίνης στο αίμα, υπνηλία, ζάλη, αίσθημα παλμών, έξαψη, κοιλιακό άλγος, οίδημα, κόπωση, παραισθησία, οπτική διαταραχή, διπλωπία, εμβοές, ίλιγγος, υπόταση, βήχα, δύσπνοια, έμετο, δυσγευσία, εξάνθημα, κνησμό, εξασθένηση.

Πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων:

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν παρατηρηθεί κατά την αγωγή με ατορβαστατίνη, περινδοπρίλη, αμλοδιπίνη ή όταν χορηγούνται χωριστά και έχουν καταταχθεί με βάση την ταξινόμηση MedDRA ανά σύστημα σώματος και με βάση την ακόλουθη συχνότητα:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

MedDRA Οργανικό σύστημα Κατηγορία	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα		
		Ατορβαστατίνη	Περινδοπρίλη	Αμλοδιπίνη
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα	Συχνές	-	-
	Ρινίτιδα	-	Πολύ σπάνιες	Όχι συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και	Θρομβοπενία	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Πολύ σπάνιες
	Λευκοπενία/ουδετεροπενία	-	Πολύ σπάνιες	Πολύ σπάνιες

MedDRA Οργανικό σύστημα Κατηγορία του λεμφικού συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα		
		Ατορβαστατίνη	Περινδοπρίλη	Αμλοδιπίνη
	Ηωσινοφιλία	-	Όχι συχνές*	-
	Ακοκκιοκυτταραιμία ή πανκυτταροπενία	-	Πολύ σπάνιες	-
	Αμολυτική αναιμία σε ασθενείς με συγγενή ανεπάρκεια G-6PDH	-	Πολύ σπάνιες	-
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία	Συχνές	-	Πολύ σπάνιες
	Αναφυλαξία	Πολύ σπάνιες	-	-
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπεργλυκαιμία	Συχνές	-	Πολύ σπάνιες
	Υπογλυκαιμία	Όχι συχνές	Όχι συχνές*	-
	Υπονατρίαμια	-	Όχι συχνές*	-
	Υπερκαλιαιμία αναστρέψιμη με τη διακοπή (βλέπε παράγραφο 4.4)	-	Όχι συχνές*	-
	Ανορεξία	Όχι συχνές	-	-
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία	Όχι συχνές	-	Όχι συχνές
	Μεταβολές της διάθεσης (συμπεριλαμβανομένου του άγχους)	-	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Διαταραχές του ύπνου		Όχι συχνές	-
	Κατάθλιψη	-	-	Όχι συχνές
	Εφιάλτες	Όχι συχνές	-	-
	Σύγχυση	-	Πολύ σπάνιες	Σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ύπνηλία	-	Όχι συχνές*	Συχνές
	Ζάλη	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
	Κεφαλαλγία	Συχνές	Συχνές	Συχνές
	Τρόμος	-	-	Όχι συχνές
	Δυσγευσία	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
	Συγκοπή	-	Όχι συχνές*	Όχι συχνές
	Υπαισθησία	Όχι συχνές	-	Όχι συχνές
	Παραίσθησία	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
	Υπέρταση	-	-	Πολύ σπάνιες
	Περιφερική νευροπάθεια	Σπάνιες	-	Πολύ σπάνιες
	Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο πιθανώς δευτερογενές της υπερβολικής υπότασης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.4)	-	Πολύ σπάνιες	-
Αμνησία	Όχι συχνές	-	-	
	Εξωπυραμιδική διαταραχή (εξωπυραμιδικό σύνδρομο)	-	-	Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές	Οπτική διαταραχή	Σπάνιες	Συχνές	Συχνές
	Θαμπή όραση	Όχι συχνές	-	-
	Διπλωπία	-	-	Συχνές

MedDRA Οργανικό σύστημα Κατηγορία	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα		
		Ατορβαστατίνη	Περινδοπρίλη	Αμλοδιπίνη
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Εμβοές	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
	Ψιγγος	-	Συχνές	-
	Απώλεια ακοής	Πολύ σπάνιες	-	-
Καρδιακές διαταραχές	Έμφραγμα του μυοκαρδίου, δευτερογενές σε εκσεσημασμένη υπόταση σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλέπε παράγραφο 4.4)	-	Πολύ σπάνιες	Πολύ σπάνιες
	Στηθάγχη (βλέπε παράγραφο 4.4)	-	Πολύ σπάνιες	-
	Αρρυθμία (συμπεριλαμβανομένης βραδυκαρδίας, κοιλιακής ταχυκαρδίας και κοιλιακής μαρμαρυγής)	-	Πολύ σπάνιες	Όχι συχνές
	Ταχυκαρδία	-	Όχι συχνές*	-
	Αίσθημα παλμών	-	Όχι συχνές*	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση (και ενέργειες που σχετίζονται με την υπόταση)	-	Συχνές	Όχι συχνές
	Αγγειίτιδα	-	Όχι συχνές*	Πολύ σπάνιες
	Έξαψη	-	-	Συχνές
	Νόσος του Raynaud	-	Μη γνωστές	-
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Φαρυγγολαρυγγικό άλγος	Συχνές	-	-
	Επίσταξη	Συχνές	-	-
	Βήχας	-	Συχνές	Όχι συχνές
	Δύσπνοια	-	Συχνές	Συχνές
	Βρογχόσπασμος	-	Όχι συχνές	-
	Ήωσινοφιλική πνευμονία	-	Πολύ σπάνιες	-
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία	Συχνές	Συχνές	Συχνές
	Έμετος	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
	Άλγος άνω και κάτω κοιλιακής χώρας	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
	Δυσπεψία	Συχνές	Συχνές	Συχνές
	Διάρροια	Συχνές	Συχνές	Συχνές
	Δυσκοιλιότητα	Συχνές	Συχνές	Συχνές
	Ξηροστομία	-	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Παγκρεατίτιδα	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Πολύ σπάνιες
	Γαστρίτιδα	-	-	Πολύ σπάνιες
	Υπερπλασία των ούλων	-	-	Πολύ σπάνιες
	Μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου	-	-	Συχνές
	Ερυγή	Όχι συχνές	-	-
	Μετεωρισμός	Συχνές	-	-
Διαταραχές του	Ηπατίτιδα είτε κυτταρολυτική	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Πολύ σπάνιες

MedDRA Οργανικό σύστημα Κατηγορία	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα		
		Ατορβαστατίνη	Περινδοπρίλη	Αμλοδιπίνη
ήπατος και των χοληφόρων	είτε χολοστατική (βλέπε παράγραφο 4.4)			
	Ίκτερος	-	-	Πολύ σπάνιες
	Χολόσταση	Σπάνιες	-	-
	Ηπατική ανεπάρκεια	Πολύ σπάνιες	-	-
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
	Κνησμός	Όχι συχνές	Συχνές	Όχι συχνές
	Κνίδωση	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Πορφύρα	-	-	Όχι συχνές
	Δυσχρωματισμός δέρματος	-	-	Όχι συχνές
	Υπεριδρωσία	-	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Εξάνθημα διάσπαρτο	-	-	Όχι συχνές
	Αλωπεκία	Όχι συχνές	-	Όχι συχνές
	Αγγειοοίδημα (βλέπε παράγραφο 4.4)	Σπάνιες	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες
	Αποφολιδωτική δερματίτιδα	-	-	Πολύ σπάνιες
	Πέμφυγα	-	Όχι συχνές*	-
	Επιδείνωση ψωρίασης	-	Σπάνιες*	-
	Σύνδρομο Stevens-Johnson	Σπάνιες	-	Πολύ σπάνιες
	Αντιδράσεις φωτοευαισθησίας	-	Όχι συχνές*	Πολύ σπάνιες
	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση	Σπάνιες	-	Μη γνωστές
Πολύμορφο ερύθημα	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες	Πολύ σπάνιες	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οίδημα των αρθρώσεων	Συχνές	-	-
	Οίδημα των σφυρών	-	-	Συχνές
	Άλγος στα άκρα	Συχνές	-	-
	Αρθραλγία	Συχνές	Όχι συχνές*	Όχι συχνές
	Μυϊκοί σπασμοί	Συχνές	Συχνές	Συχνές
	Μυαλγία	Συχνές	Όχι συχνές*	Όχι συχνές
	Οσφυαλγία	Συχνές	-	Όχι συχνές
	Αυχναλγία	Όχι συχνές	-	-
	Μυϊκή καταβολή	Όχι συχνές	-	-
	Μυοπάθεια	Σπάνιες	-	-
	Μυοσίτιδα	Σπάνιες	-	-
	Ραβδομύωση	Σπάνιες	-	-
	Μυϊκή ρήξη	Σπάνιες	-	-
	Τενοντοπάθεια, ενίοτε επιπλεκόμενη με ρήξη	Σπάνιες	-	-
	Σύνδρομο τύπου λύκου	Πολύ σπάνιες	-	-
	Ανοσοεπαγόμενη νεκρωτική μυοπάθεια (βλέπε παράγραφο 4.4)	Δεν είναι γνωστές	-	-

MedDRA Οργανικό σύστημα Κατηγορία	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα		
		Ατορβαστατίνη	Περινδοπρίλη	Αμλοδιπίνη
Διαταραχές των νεφρών και των συροφόρων οδών	Διαταραχή ούρησης	-	-	Όχι συχνές
	Νυκτουρία	-	-	Όχι συχνές
	Συχνουρία	-	-	Όχι συχνές
	Νεφρική ανεπάρκεια	-	Όχι συχνές	-
	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια	-	Πολύ σπάνιες	-
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Στυτική δυσλειτουργία	-	Όχι συχνές	Όχι συχνές
	Γυναίκομαστία	Πολύ σπάνιες	-	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένηση	Όχι συχνές	Συχνές	Συχνές
	Κόπωση	Όχι συχνές	-	Συχνές
	Οίδημα	-	-	Πολύ συχνές
	Θωρακικό άλγος	Όχι συχνές	Όχι συχνές*	Όχι συχνές
	Άλγος	-	-	Όχι συχνές
	Αίσθημα κακουχίας	Όχι συχνές	Όχι συχνές*	Όχι συχνές
	Περιφερικό οίδημα	Όχι συχνές	Όχι συχνές*	-
	Πυρεξία	Όχι συχνές	Όχι συχνές*	-
Παρακλινικές εξετάσεις	Αύξηση της ουρίας του αίματος	-	Όχι συχνές*	-
	Αύξηση της κρεατινίνης του αίματος	-	Όχι συχνές*	-
	Αύξηση των ηπατικών ενζύμων	-	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες**
	Αύξηση της χολερυθρίνης του αίματος	-	Σπάνιες	-
	Αύξηση του σωματικού βάρους	Όχι συχνές	-	Όχι συχνές
	Λευκοκύτταρα ούρων θετικά	Όχι συχνές	-	-
	Μείωση του σωματικού βάρους	-	-	Όχι συχνές
	Δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογικές	Συχνές	-	-
	Αύξηση κινάσης της κρεατίνης του αίματος	Συχνές	-	-
	Μείωση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη	-	Πολύ σπάνιες	-
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Πτώση	-	Όχι συχνές*	-

* Η συχνότητα υπολογίζεται από κλινικές μελέτες για ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίζονται από αυθόρμητη αναφορά

**Κυρίως συναφής με χολόσταση

Όπως συμβαίνει με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγής, έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών του ορού σε ασθενείς που λάμβαναν ατορβαστατίνη. Οι μεταβολές αυτές ήταν συνήθως ήπιες, παροδικές και δεν χρειάστηκε διακοπή της αγωγής. Κλινικά σημαντικές (3 φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια) αυξήσεις των τρανσαμινασών του ορού εκδηλώθηκαν στο 0,8% των ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη. Οι αυξήσεις αυτές ήταν δοσοεξαρτώμενες και αναστρέψιμες σε όλους τους ασθενείς.

Επίπεδα κινάσης της κρεατινίνης (CK) μεγαλύτερα του 3πλάσιου των ανώτατων φυσιολογικών ορίων παρατηρήθηκαν στο 2,5% των ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη, ποσοστό παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε κλινικές μελέτες με άλλους αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης. Επίπεδα 10 φορές πάνω από τα ανώτατα φυσιολογικά όρια παρατηρήθηκαν στο 0,4% των ασθενών που λάμβαναν ατορβαστατίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με μερικές στατίνες:

- Σεξουαλική δυσλειτουργία.
- Κατάθλιψη.
- Σπάνιες περιπτώσεις διαμέσου πνευμονοπάθειας, ιδιαίτερα με μακροχρόνια θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.4).
- Σακχαρώδης διαβήτης: η συχνότητα εξαρτάται από την παρουσία ή απουσία παραγόντων κινδύνου (γλυκόζη αίματος νηστείας $\geq 5,6$ mmol/L, ΔΜΣ > 30 kg/m², αυξημένα τριγλυκερίδια, ιστορικό υπέρτασης).

Αναφορά ύποπτων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Η αναφορά ύποπτων ανεπιθύμητων αντιδράσεων μετά την έγκριση του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση του ισοζυγίου οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Οι επαγγελματίες της υγείας καλούνται να αναφέρουν οποιαδήποτε ύποπτη ανεπιθύμητη αντίδραση στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για υπερδοσολογία με Triveram σε ανθρώπους.

Ατορβαστατίνη:

Συμπτώματα και αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει διαθέσιμη ειδική θεραπεία για την υπερδοσολογία από ατορβαστατίνη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπιστεί συμπτωματικά και να εφαρμοστούν υποστηρικτικά μέτρα, ως απαιτείται. Πρέπει να πραγματοποιηθούν δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας και να παρακολουθούνται τα επίπεδα CK του ορού. Λόγω εκτεταμένης σύνδεσης της ατορβαστατίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοκάθαρση δεν αναμένεται να βελτιώσει σημαντικά την κάθαρση της ατορβαστατίνης.

Περινδοπρίλη:

Συμπτώματα:

Τα συμπτώματα που συνδέονται με υπερδοσολογία με αναστολείς του MEA μπορεί να περιλαμβάνουν υπόταση, κυκλοφορική καταπληξία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, νεφρική ανεπάρκεια, υπεραερισμό, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, βραδυκαρδία, ζάλη, άγχος και βήχα.

Αντιμετώπιση:

Η συνιστώμενη αγωγή για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας είναι η ενδοφλέβια χορήγηση διαλύματος φυσιολογικού ορού 9 mg/ml (0,9%). Εάν εκδηλωθεί υπόταση, ο ασθενής πρέπει να τοποθετηθεί σε θέση προς αντιμετώπιση καταπληξίας. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αγωγής με έγχυση αγγειοτενσίνης II ή/και ενδοφλέβιων κατεχολαμινών, εφ' όσον αυτά είναι διαθέσιμα. Η περινδοπρίλη μπορεί να απομακρυνθεί από τη γενική κυκλοφορία με αιμοκάθαρση (βλέπε παράγραφο 4.4). Για τη βραδυκαρδία που είναι ανθεκτική στη θεραπεία συνιστάται αντιμετώπιση με βηματοδότη. Θα πρέπει να παρακολουθούνται συνεχώς οι ζωτικές ενδείξεις, οι ηλεκτρολύτες του ορού και οι συγκεντρώσεις της κρεατινίνης.

Αμλοδιπίνη:

Η εμπειρία με σκόπιμη υπερδοσολογία σε ανθρώπους είναι περιορισμένη.

Συμπτώματα:

Τα υπάρχοντα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η λήψη υπερβολικής δόσης μπορεί να προκαλέσει υπερβολική περιφερική αγγειοδιαστολή και πιθανή αντανάκλαστική ταχυκαρδία. Έχει αναφερθεί, σημαντική και πιθανώς παρατεταμένη συστηματική υπόταση μέχρι και συμπεριλαμβανομένης της καταπληξίας (shock) με μοιραίο αποτέλεσμα.

Αντιμετώπιση:

Η ύπαρξη κλινικά σημαντικής υπότασης, λόγω λήψης υπερβολικής δόσης της αμλοδιπίνης, απαιτεί τη δραστική υποστήριξη του καρδιαγγειακού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της συχνής παρακολούθησης της καρδιακής και της αναπνευστικής λειτουργίας, της ανύψωσης των κάτω άκρων και της ρύθμισης του όγκου του κυκλοφορούντος αίματος και των αποβαλλόμενων ούρων. Κάποιο αγγειοσυσπαστικό μπορεί να είναι χρήσιμο στην αποκατάσταση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης, με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχει αντένδειξη για τη χρήση του. Το ενδοφλέβιο γλυκονικό ασβέστιο μπορεί να είναι ευεργετικό για την ανατροπή των επιδράσεων του αποκλεισμού του διαύλου ασβεστίου. Η πλήση του στομάχου μπορεί να είναι χρήσιμη σε ορισμένες περιπτώσεις. Η χορήγηση ενεργού άνθρακα σε υγιείς εθελοντές μέχρι και 2 ώρες μετά τη λήψη αμλοδιπίνης 10 mg έδειξε να μειώνει τον ρυθμό απορρόφησης της αμλοδιπίνης. Δεδομένου ότι η αμλοδιπίνη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, είναι πιθανόν η αιμοκάθαρση να μην αποβεί χρήσιμη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ρυθμιστικοί παράγοντες λιπιδίων, αναστολείς της HMG CoA αναγωγάσης, άλλοι συνδυασμοί, **κωδικός:** C10BX11

Μηχανισμός δράσης:

Ατορβαστατίνη

Η ατορβαστατίνη είναι εκλεκτικός, ανταγωνιστικός αναστολέας της HMG-CoA αναγωγάσης, του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή του 3-υδροξυ-3-μεθυλ-γλουταρυλ-συνενζύμου Α σε μεβαλονικό οξύ, πρόδρομη ουσία των στερολών, συμπεριλαμβανομένης και της χοληστερόλης. Τα τριγλυκερίδια και η χοληστερόλη στο ήπαρ ενσωματώνονται στις πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL) και απελευθερώνονται στο πλάσμα, ώστε να μεταφερθούν στους περιφερικούς ιστούς. Η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL) σχηματίζεται από την VLDL και καταβολίζεται κυρίως μέσω υποδοχέων υψηλής χημικής συγγένειας προς τις LDL (υποδοχείς LDL).

Περινδοπρίλη:

Η περινδοπρίλη είναι αναστολέας του ενζύμου που μετατρέπει την αγγειοτενσίνη I σε αγγειοτενσίνη II (Μετατρεπτικό Ένζυμο Αγγειοτενσίνης ΜΕΑ). Το μετατρεπτικό ένζυμο ή κινάση είναι εξοπεπτιδάση που επιτρέπει τη μετατροπή της αγγειοτενσίνης I στην αγγειοσυσπαστική αγγειοτενσίνη II, ενώ ταυτόχρονα προκαλεί την αποικοδόμηση της αγγειοδιασταλτικής βραδυκινίνης προς ένα αδρανές επταπεπτίδιο. Η αναστολή του ΜΕΑ προκαλεί τη μείωση της αγγειοτενσίνης II στο πλάσμα, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα της ρενίνης στο πλάσμα (μέσω αναστολής της αρνητικής ανατροφοδότησης της απελευθέρωσης της ρενίνης) και σε μειωμένη έκκριση αλδοστερόνης. Αφού το ΜΕΑ απενεργοποιεί τη βραδυκινίνη, η αναστολή του ΜΕΑ προκαλεί, επίσης, αυξημένη δραστηριότητα των κυκλοφορούντων και τοπικών συστημάτων καλρικρεΐνης-κινίνης (και κατά συνέπεια ενεργοποίηση του συστήματος της προσταγλανδίνης). Είναι πιθανόν αυτός ο μηχανισμός να συνεισφέρει στην επίδραση που έχουν οι αναστολείς του ΜΕΑ στη μείωση της αρτηριακής πίεσης και να ευθύνεται μερικώς για ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους (π.χ. βήχας).

Η περινδοπρίλη ενεργεί μέσω του δραστικού της μεταβολίτη, της περινδοπριλάτης. Οι υπόλοιποι μεταβολίτες δεν έδειξαν να αναστέλλουν τη δραστηριότητα του ΜΕΑ *in vitro*.

Αμλοδιπίνη:

Η αμλοδιπίνη είναι αναστολέας της εισροής ιόντων ασβεστίου της ομάδας της διυδροπυριδίνης (βραδύς αποκλειστής διαύλου ή ανταγωνιστής ιόντων ασβεστίου) και αναστέλλει τη διαμεμβρανική είσοδο των ιόντων ασβεστίου στον καρδιακό και στον αγγειακό λείο μυ).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις:

Ατορβαστατίνη

Η ατορβαστατίνη μειώνει τη χοληστερόλη στο πλάσμα και τα επίπεδα λιποπρωτεϊνών στον ορό, αναστέλλοντας την HMG-CoA αναγωγή και ακολούθως τη βιοσύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ και αυξάνει τον αριθμό των LDL υποδοχέων στην επιφάνεια των ηπατικών κυττάρων, τα οποία προσλαμβάνουν και καταβολίζουν περισσότερο την LDL.

Η ατορβαστατίνη ελαττώνει την παραγωγή LDL και τον αριθμό των σωματιδίων LDL. Η ατορβαστατίνη προκαλεί έκδηλη και παρατεταμένη αύξηση της δραστηριότητας των LDL υποδοχέων, σε συνδυασμό με μια ωφέλιμη μεταβολή της ποιότητας των κυκλοφορούντων σωματιδίων της LDL. Η ατορβαστατίνη ελαττώνει αποτελεσματικά την LDL-C σε ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστεριναμία, μια ομάδα ασθενών που συνήθως δεν ανταποκρίνεται στα υπολιπιδαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Περινδοπρίλη

Υπέρταση:

Η περινδοπρίλη είναι αποτελεσματική σε όλες τις διαβαθμίσεις της υπέρτασης: ήπιας, μέτριας, σοβαρής, ενώ παρατηρείται μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, τόσο σε ύπτια όσο και σε όρθια θέση.

Η περινδοπρίλη μειώνει την περιφερική αγγειακή αντίσταση, οδηγώντας σε μείωση της αρτηριακής πίεσης. Κατά συνέπεια, αυξάνεται η περιφερειακή ροή του αίματος, χωρίς επίδραση στην καρδιακή συχνότητα.

Η νεφρική ροή αίματος αυξάνεται κατά κανόνα, ενώ ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ) συνήθως είναι αμετάβλητος.

Καρδιακή ανεπάρκεια:

Η περινδοπρίλη μειώνει το καρδιακό έργο μέσω μείωσης του προφορτίου και του μεταφορτίου.

Αμλοδιπίνη

Ο μηχανισμός της αντιυπερτασικής δράσης της αμλοδιπίνης οφείλεται σε άμεση δράση χάλασης των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου η αμλοδιπίνη ανακουφίζει από τη στηθάγχη δεν έχει πλήρως καθοριστεί, αλλά η αμλοδιπίνη μειώνει το συνολικό ισχαιμικό φορτίο μέσω των δύο ακόλουθων δράσεων:

1) Η αμλοδιπίνη διαστέλλει τα περιφερικά αρτηρίδια κι έτσι μειώνει τη συνολική περιφερική αντίσταση (μεταφορτίο) κατά της οποίας λειτουργεί η καρδιά. Αφού η καρδιακή συχνότητα παραμένει σταθερή, αυτή η αποφόρτιση της καρδιάς μειώνει την κατανάλωση ενέργειας και τις απαιτήσεις σε οξυγόνο από το μυοκάρδιο.

2) Ο μηχανισμός δράσης της αμλοδιπίνης πιθανά να περιλαμβάνει, επίσης, διάταση των κύριων στεφανιαίων αρτηριών και των στεφανιαίων αρτηριολίων, τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε ισχαιμικές περιοχές. Αυτή η διάταση αυξάνει την παροχή οξυγόνου στο μυοκάρδιο, σε ασθενείς με σπασμό των στεφανιαίων αρτηριών (στηθάγχη τύπου Prinzmetal ή αγγειοσυσπαστική στηθάγχη).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια:

Δεν έχουν γίνει μελέτες με Triveram για τη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Ατορβαστατίνη

Έχει αποδειχτεί, σε μελέτη δόσης-αποτελέσματος, ότι η ατορβαστατίνη μειώνει τη συγκέντρωση της ολικής-C (30% - 46%), της LDL-C (41% - 61%), απολιποπρωτεΐνης Β (34% - 50%) και των τριγλυκεριδίων (14% - 33%), ενώ παράλληλα προκαλεί ποικίλες αυξήσεις της HDL-C και της απολιποπρωτεΐνης Α1. Τα αποτελέσματα αυτά είναι το ίδιο σταθερά σε ασθενείς με ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία, σε μη οικογενείς μορφές υπερχοληστερολαιμίας και σε μεικτή υπερλιπιδαιμία, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

Έχει αποδειχτεί ότι οι μειώσεις των τιμών της ολικής-C, της LDL-C και της απολιποπρωτεΐνης Β, μειώνουν τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια και καρδιαγγειακή θνησιμότητα.

Ομόζυγος οικογενής υπερχοληστερολαιμία

Σε μια πολυκεντρική, ανοικτού σχεδιασμού μελέτη παρηγορητικής θεραπείας, διάρκειας 8 εβδομάδων, με μια προαιρετική φάση επέκτασης μεταβλητής διάρκειας, έλαβαν μέρος 335 ασθενείς, για τους 89 εκ των οποίων ήταν εξακριβωμένο ότι ήταν ασθενείς με ομόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Σε αυτούς τους 89 ασθενείς, η μέση ποσοστιαία μείωση της LDL χοληστερόλης ήταν περίπου 20%. Η ατορβαστατίνη χορηγήθηκε σε δόσεις έως και 80 mg/ημέρα.

Πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου

Η ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Αγγλο-σκανδιναβική μελέτη καρδιακών εκβάσεων) είναι μία διεθνής τυχαιοποιημένη μελέτη, με παραγοντικό σχεδιασμό 2x2. Σκοπός της ASCOT ήταν να συγκριθούν οι επιδράσεις δύο αντιυπερτασικών φαρμακευτικών αγωγών σε 19.257 ασθενείς [Blood Pressure Lowering Arm (Σκέλος μείωσης της αρτηριακής πίεσης) – ASCOT-BPLA] και οι επιδράσεις της προσθήκης ατορβαστατίνης 10 mg, συγκριτικά με εικονικό φάρμακο, σε 10.305 ασθενείς [Lipid Lowering Arm – (Σκέλος μείωσης λιπιδίων) ASCOT-LLA] στα μη θανατηφόρα και θανατηφόρα στεφανιαία επεισόδια.

Αυτή η επίδραση της ατορβαστατίνης σε θανατηφόρα και μη θανατηφόρα στεφανιαία επεισόδια αξιολογήθηκε σε υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας 40-79 ετών χωρίς ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή θεραπεία για στηθάγχη και με επίπεδα ολικής χοληστερόλης (TC) $\leq 6,5$ mmol/L (251 mg/dL). Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον 3 από τους προκαθορισμένους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου: άρρεν φύλο, ηλικία ≥ 55 ετών, κάπνισμα, διαβήτης, ιστορικό στεφανιαίας νόσου σε συγγενή πρώτου βαθμού, TC:HDL-C > 6 , περιφερική αγγειακή νόσος, υπερτροφία αριστερής κοιλίας, προηγούμενο αγγειοεγκεφαλικό επεισόδιο, ειδική ΗΚΓ ανωμαλία, πρωτεϊνουρία/άλβουμινουρία.

Οι ασθενείς έλαβαν αντιυπερτασική αγωγή είτε με αμλοδιπίνη είτε με ατενολόλη. Για να επιτευχθεί ο στόχος ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης ($< 140/90$ mmHg σε μη διαβητικούς ασθενείς, $< 130/80$ mmHg σε ασθενείς με διαβήτη), μπορούσε να προστεθεί περινδοπρίλη στην ομάδα αμλοδιπίνης και βενδροφλουμεθειαζίδη στην ομάδα ατενολόλης.

Οι ασθενείς έλαβαν αντιυπερτασική αγωγή (θεραπευτικό σχήμα βασιζόμενο είτε στην αμλοδιπίνη είτε στην ατενολόλη) και είτε ατορβαστατίνη 10 mg την ημέρα (n=5.168) είτε εικονικό φάρμακο (n=5.137).

Ο συνδυασμός ατορβαστατίνης και αμλοδιπίνης κατέδειξε σημαντική μείωση του κύριου τελικού σημείου των θανατηφόρων στεφανιαίων επεισοδίων και μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου κατά 53% (95% CI [0,31 - 0,69], $p < 0,0001$) συγκριτικά με την ομάδα εικονικού φαρμάκου + αμλοδιπίνης και κατά 39% (95% CI [0,08 - 0,59], $p < 0,016$) συγκριτικά με την ομάδα ατορβαστατίνης + ατενολόλης.

Σε υπο-ομάδα της ASCOT-LLA, που καθορίστηκε σε ανάλυση post-hoc και που λάμβανε ταυτόχρονα ατορβαστατίνη, περινδοπρίλη και αμλοδιπίνη (n=1.814), σημειώθηκε μείωση κατά 38% των θανατηφόρων στεφανιαίων επεισοδίων και του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου (95%CI [0,36 - 1,08]), συγκριτικά με ατορβαστατίνη, ατενολόλη και βενδροφλουμεθειαζίδη (n=1.978). Υπήρξε, επίσης, σημαντική μείωση κατά 24% των συνολικών καρδιαγγειακών επεισοδίων και επεμβάσεων (95% CI [0,59 - 0,97]), μείωση κατά 31% των συνολικών στεφανιαίων επεισοδίων (95% CI [0,48 - 1,00]) και σημαντική μείωση κατά 50% του θανατηφόρου και μη θανατηφόρου αγγειοεγκεφαλικού επεισοδίου (95% CI [0,29 - 0,86]), 39% του σύνθετου τελικού σημείου μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, θανατηφόρων στεφανιαίων επεισοδίων και επεμβάσεων στεφανιαίας επαναγγείωσης (95%CI (0,38 - 0,97)) και 42% του σύνθετου τελικού σημείου καρδιαγγειακής θνησιμότητας, εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειοεγκεφαλικού επεισοδίου (95%CI [0,40 - 0,85]).

Περινδοπρίλη

Υπέρταση:

Η αντιυπερτασική δραστηριότητα είναι μέγιστη στο διάστημα μεταξύ 4 και 6 ωρών μετά από χορήγηση μίας μεμονωμένης δόσης και διατηρείται για τουλάχιστον 24 ώρες: η επίδραση στη φάση ύφεσης είναι περίπου το 87-100% της επίδρασης στη φάση αιχμής.

Η μείωση της αρτηριακής πίεσης γίνεται γρήγορα. Στους ασθενείς που ανταποκρίνονται στην αγωγή, η ομαλοποίηση επιτυγχάνεται μέσα σε ένα μήνα και παραμένει χωρίς την εμφάνιση ταχείας ανοσοποίησης. Η διακοπή της αγωγής δεν οδηγεί σε φαινόμενο υποτροπής (rebound effect).

Η περινδοπρίλη μειώνει την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.

Στον άνθρωπο, η περινδοπρίλη επιβεβαιωμένα επιδεικνύει αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες. Βελτιώνει την ελαστικότητα των μεγάλων αρτηριών και μειώνει τον λόγο μέσου χιτώνα προς αυλό των μικρών αρτηριών. Συμπληρωματική θεραπεία με θειαζιδικό διουρητικό έχει ως αποτέλεσμα επιπρόσθετη συνέργεια. Ο συνδυασμός αναστολέα του MEA και θειαζιδικού μειώνει, επίσης, τον κίνδυνο υποκαλιαμίας, που προκαλείται από τη διουρητική αγωγή.

Ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο:

Η μελέτη EUROPA ήταν μια πολυκεντρική, διεθνής, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη έναντι εικονικού φαρμάκου κλινική μελέτη που διήρκεσε 4 χρόνια.

Τυχαιοποιήθηκαν δώδεκα χιλιάδες διακόσιοι δεκαοχτώ (12.218) ασθενείς, ηλικίας άνω των 18 ετών, σε περινδοπρίλη tert-butylamine 8 mg (που αντιστοιχεί σε 10 mg περινδοπρίλης αργινίνης) (n=6,110) ή σε εικονικό φάρμακο (n=6,108).

Ο πληθυσμός της μελέτης είχε στοιχεία στεφανιαίας νόσου, χωρίς κλινικά σημεία καρδιακής ανεπάρκειας. Συνολικά, το 90% των ασθενών είχε προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή/και προηγούμενη στεφανιαία επαναγγείωση. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς έλαβαν το φάρμακο της μελέτης επιπρόσθετα στη συμβατική θεραπεία, που περιλάμβανε αναστολείς αιμοπεταλίων, υπολιπιδαιμικούς παράγοντες και β-αποκλειστές.

Το κύριο κριτήριο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας ήταν το σύνθετο τελικό σημείο καρδιαγγειακής θνησιμότητας, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή/και καρδιακής ανακοπής με επιτυχή ανάνηψη. Η αγωγή με περινδοπρίλη tert-butylamine 8 mg (που αντιστοιχεί σε 10 mg περινδοπρίλης αργινίνης) μία φορά την ημέρα είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική απόλυτη μείωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου κατά 1,9% (μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 20%, 95% CI [9,4 - 28,6] – p<0,001).

Στους ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου ή/και επαναγγείωσης, παρατηρήθηκε απόλυτη μείωση του πρωτεύοντος τελικού σημείου κατά 2,2%, που αντιστοιχεί σε μείωση του σχετικού κινδύνου (RRR) κατά 22,4% (95% CI [12,0 - 31,6] – p<0,001), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Άλλο: διπλός αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες [η ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) και η VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)] έχουν εξετάσει τη χρήση του συνδυασμού ενός αναστολέα MEA με έναν αποκλειστή των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Η ONTARGET ήταν μία μελέτη που διεξήχθη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής ή εγκεφαλικής αγγειακής νόσου ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 συνοδευόμενο από ένδειξη βλάβης τελικού οργάνου. Η VA NEPHRON-D ήταν μία μελέτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και διαβητική νεφροπάθεια. Αυτές οι μελέτες δεν έχουν δείξει σημαντική ωφέλιμη επίδραση στις νεφρικές ή/και στις καρδιαγγειακές εκβάσεις και τη θνησιμότητα, ενώ παρατηρήθηκε ένας αυξημένος κίνδυνος υπερκαλιαμίας, οξείας νεφρικής βλάβης ή/και υπότασης σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Δεδομένων των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, αυτά τα αποτελέσματα είναι επίσης σχετικά για άλλους αναστολείς MEA και αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης II.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς MEA και οι αποκλειστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.

Η ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) ήταν μια μελέτη σχεδιασμένη να ελέγξει το όφελος της προσθήκης αλισκιρένης σε μία πρότυπη θεραπεία με έναν αναστολέα MEA ή έναν αποκλειστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης II σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο, καρδιαγγειακή νόσο ή και τα δύο. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα λόγω ενός αυξημένου κινδύνου ανεπιθύμητων εκβάσεων. Ο καρδιαγγειακός θάνατος και το εγκεφαλικό επεισόδιο ήταν και τα δύο αριθμητικά συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και τα ανεπιθύμητα συμβάντα και τα σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα ενδιαφέροντος (υπερκαλιαμία, υπόταση και νεφρική δυσλειτουργία) αναφέρθηκαν συχνότερα στην ομάδα της αλισκιρένης από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Αμλοδιπίνη:

Σε ασθενείς με υπέρταση, η μία ημερήσια δόση παρέχει κλινικά σημαντικές μειώσεις της αρτηριακής πίεσης, τόσο σε ύπια όσο και σε όρθια θέση, καθ' όλο το 24ωρο. Λόγω της βραδείας έναρξης δράσης, η οξεία υπόταση δεν είναι χαρακτηριστικό της χορήγησης αμλοδιπίνης.

Σε ασθενείς με στηθάγχη, η μία ημερήσια χορήγηση αμλοδιπίνης αυξάνει τον συνολικό χρόνο άσκησης, το χρόνο έως την εκδήλωση στηθάγχης και το χρόνο έως την κατάσπαση του διαστήματος ST κατά 1 mm και μειώνει τόσο τη συχνότητα στηθαγχικών κρίσεων όσο και την κατανάλωση δισκίων τριγλυκερίνης.

Η αμλοδιπίνη δεν έχει συνδεθεί με ανεπιθύμητες μεταβολικές ενέργειες, ούτε μεταβολές στα λιπίδια του πλάσματος και είναι κατάλληλη για χορήγηση σε ασθενείς με άσθμα, διαβήτη και ουρική αρθρίτιδα.

Χρήση σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ)

Η αποτελεσματικότητα της αμλοδιπίνης στην πρόληψη κλινικών συμβαμάτων σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο αξιολογήθηκε σε μια ανεξάρτητη, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με 1997 ασθενείς (Σύγκριση της Αμλοδιπίνης έναντι της Εναλαπρίλης για τον Περιορισμό των Θρομβωτικών Συμβαμάτων- Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis - CAMELOT). Από αυτούς τους ασθενείς, οι 663 ήταν υπό θεραπεία με αμλοδιπίνη 5-10 mg, οι 673 ασθενείς ήταν υπό θεραπεία με εναλαπρίλη 10-20 mg και οι 655 ασθενείς ήταν υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο, επιπρόσθετα στην καθιερωμένη θεραπεία με στατίνες, β-αποκλειστές, διουρητικά και ασπιρίνη, για 2 έτη. Τα κύρια στοιχεία αποτελεσματικότητας παρατίθενται στον ακόλουθο πίνακα. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η θεραπεία με αμλοδιπίνη σχετιζόταν με λιγότερες εισαγωγές σε νοσοκομείο για στηθάγχη και διαδικασίες επαναγγείωσης σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

Επίπτωση κλινικά σημαντικών αποτελεσμάτων για τη μελέτη CAMELOT

Εκβάσεις	<u>Ποσοστά κ/α επεισοδίων</u> <u>Αριθ. (%)</u>			<u>Αμλοδιπίνη έναντι εικονικού φαρμάκου</u> Λόγος κινδύνου (95% CI)	Τιμή P
	Αμλοδιπίνη	Placebo	Εναλαπρίλη		
<u>Πρωτεύον τελικό σημείο</u>					
Ανεπιθύμητες καρδιαγγειακές ενέργειες	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Επιμέρους στοιχεία</u>					
Στεφανιαία επαναγγείωση	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Νοσηλεία λόγω στηθάγχης	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Μη θανατηφόρο ΕΜ	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
ΑΕΕ ή ΤΙΑ	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Καρδιαγγειακός θάνατος	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Νοσηλεία λόγω ΣΚΑ	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Καρδιακή ανακοπή με ανάνηψη	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Νεοεκδηλωθείσα περιφερική αγγειοπάθεια	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Συντομογραφίες: ΣΚΑ = συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, CI = διάστημα εμπιστοσύνης, ΕΜ = έμφραγμα μυοκαρδίου, ΤΙΑ = παροδική ισχαιμική προσβολή.

Χρήση σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Αιμοδυναμικές μελέτες και βασιζόμενες στην άσκηση ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας II - IV σύμφωνα με την ταξινόμηση της NYHA (Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης), έδειξαν ότι η αμλοδιπίνη δεν οδήγησε σε κλινική επιδείνωση, όπως μετρήθηκε από την αντοχή ως προς την άσκηση, το κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας και την κλινική συμπτωματολογία. Σε ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (PRAISE) με σχεδιασμό να εκτιμήσει ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III και IV σύμφωνα με την ταξινόμηση της NYHA, που λάμβαναν διγοξίνη, διουρητικά και αναστολείς του ΜΕΑ, αποδείχτηκε ότι η αμλοδιπίνη δεν οδήγησε σε αύξηση του κινδύνου της θνησιμότητας ή του σύνθετου τελικού σημείου της θνησιμότητας και νοσηρότητας από καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε μία μακροχρόνια, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παρακολούθησης (PRAISE-2) με αμλοδιπίνη, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III και IV σύμφωνα με την ταξινόμηση της NYHA χωρίς

κλινικά συμπτώματα ή αντικειμενικά ευρήματα που δήλωναν υποκείμενη ισχαιμική νόσο, σε σταθερές δόσεις αναστολέων του ΜΕΑ, δακτυλίτιδα, και διουρητικά, η αμλοδιπίνη δεν είχε επίδραση στην ολική καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Σε αυτό τον ίδιο πληθυσμό η αμλοδιπίνη συσχετίστηκε με αυξημένο αριθμό αναφορών πνευμονικού οιδήματος.

Θεραπευτική αγωγή για την πρόληψη της καρδιακής προσβολής (ALLHAT)

Πραγματοποιήθηκε τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή μελέτη νοσηρότητας-θνησιμότητας, η ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) για τη σύγκριση νεότερων φαρμακευτικών θεραπειών: αμλοδιπίνη 2,5-10 mg/ημέρα (αποκλειστής διαύλου ασβεστίου) ή λισινοπρίλη 10-40 mg/ημέρα (αναστολέας του ΜΕΑ) ως θεραπείες πρώτης επιλογής έναντι του θειαζιδικού διουρητικού χλωρθαλιδόνη 12,5-25 mg/ημέρα, στην ήπια έως μέτρια υπέρταση.

Τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 33.357 υπερτασικοί ασθενείς, ηλικίας 55 ετών και άνω και παρακολούθηθηκαν για 4,9 χρόνια κατά μέσο όρο. Οι ασθενείς είχαν έναν τουλάχιστον επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο, όπως: προηγούμενο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο (> 6 μήνες πριν την ένταξη) ή τεκμηρίωση άλλης αθηρωματικής καρδιαγγειακής νόσου (συνολικά 51,5%), διαβήτη τύπου 2 (36,1%), HDL χοληστερόλη < 35 mg/dL (11,6%), υπερτροφία αριστερής κοιλίας διαγνωσμένη με ηλεκτροκαρδιογράφημα ή ηχοκαρδιογράφημα (20,9%), κάπνισμα (21,9%).

Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν σύνθετο θανατηφόρας στεφανιαίας νόσου ή μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά ως προς το πρωτεύον τελικό σημείο μεταξύ αγωγής με αμλοδιπίνη και αγωγής με χλωρθαλιδόνη: σχετικός κίνδυνος (RR) 0,98 (95% CI(0,90-1,07) p=0,65). Μεταξύ των δευτερευόντων τελικών σημείων, η συχνότητα καρδιακής ανεπάρκειας (συστατικό ενός σύνθετου συνδυασμένου καρδιαγγειακού τελικού σημείου) ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα αμλοδιπίνης, συγκριτικά με την ομάδα χλωρθαλιδόνης (10,2% έναντι 7,7%, RR 1,38, (95% CI [1,25-1,52] p<0,001)). Ωστόσο, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά ως προς τη θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας μεταξύ της αγωγής με αμλοδιπίνη και της αγωγής με χλωρθαλιδόνη, RR 0,96 (95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα με το Triveram σε παιδιά.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) έχει δώσει ειδική για το προϊόν Triveram απαλλαγή σε όλες τις υπο-ομάδες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπευτική αγωγή των ισχαιμικών στεφανιαίων διαταραχών, της υπέρτασης και της αυξημένης χοληστερόλης (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σε μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων σε υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση ατορβαστατίνης 40 mg, περινδοπρίλης αργινίνης 10 mg είχε ως αποτέλεσμα αύξηση κατά 23% της AUC της ατορβαστατίνης, η οποία δεν είναι κλινικά σημαντική. Η μέγιστη συγκέντρωση περινδοπρίλης αυξήθηκε κατά 19% περίπου, αλλά η φαρμακοκινητική της περινδοπριλάτης, του δραστικού μεταβολίτη, δεν επηρεάστηκε. Ο ρυθμός και η έκταση απορρόφησης αμλοδιπίνης όταν συγχορηγήθηκε με ατορβαστατίνη και περινδοπρίλη δεν διέφεραν σημαντικά από τον αντίστοιχο ρυθμό και έκταση απορρόφησης αμλοδιπίνης όταν χορηγήθηκε μόνη της.

Ατορβαστατίνη:

Απορρόφηση

Η ατορβαστατίνη απορροφάται ταχέως μετά την από του στόματος χορήγηση. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις της στο πλάσμα (C_{max}) επιτυγχάνονται εντός 1-2 ωρών. Ο βαθμός απορρόφησης αυξάνεται ανάλογα με τη δόση της ατορβαστατίνης. Μετά την από του στόματος χορήγηση, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία της ατορβαστατίνης έχουν βιοδιαθεσιμότητα ίση με το 95% έως 99% των πόσιμων διαλυμάτων της. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ατορβαστατίνης είναι περίπου 12%, ενώ στη συστηματική κυκλοφορία η διαθεσιμότητα της ανασταλτικής δράσης της στην HMG-CoA αναγωγή είναι περίπου 30%. Η χαμηλή βιοδιαθεσιμότητά της στην κυκλοφορία αποδίδεται στην κάθαρσή της στον γαστρεντερικό βλεννογόνο πριν εισέλθει σε αυτήν ή/και στον ηπατικό μεταβολισμό πρώτης διόδου.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής της ατορβαστατίνης είναι περίπου 381 l. Η ατορβαστατίνη συνδέεται σε ποσοστό ≥ 98% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός

Η ατορβαστατίνη μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 σε ορθο- και παραϋδροξυλιωμένα παράγωγα και διάφορα προϊόντα β-οξείδωσης. Εκτός των άλλων μεταβολικών οδών τα προϊόντα αυτά μεταβολίζονται επιπλέον μέσω γλυκουρονιδίωσης. In vitro, η αναστολή της HMG-CoA αναγωγής από τους ορθο- και παραϋδροξυλιωμένους μεταβολίτες είναι ισοδύναμη με εκείνη της ατορβαστατίνης. Περίπου το 70% της ανασταλτικής επίδρασης επί της κυκλοφορούσας HMG-CoA αναγωγής αποδίδεται στους δραστικούς μεταβολίτες της ατορβαστατίνης.

Απομάκρυνση

Η ατορβαστατίνη, μετά τον ηπατικό ή/και τον εξωηπατικό μεταβολισμό της, απομακρύνεται κυρίως στη χολή. Ωστόσο, η ατορβαστατίνη δεν υπόκειται σε σημαντική εντεροηπατική επανακυκλοφορία. Ο μέσος χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης της ατορβαστατίνης από το πλάσμα σε ανθρώπους είναι περίπου 14 ώρες. Λόγω των δραστικών μεταβολιτών της, ο χρόνος ημιζωής της ανασταλτικής δράσης στην HMG-CoA αναγωγή είναι περίπου 20 έως 30 ώρες.

Η ατορβαστατίνη είναι υπόστρωμα των ηπατικών μεταφορέων, του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων 1B1 (OATP1B1) και του μεταφορέα 1B3 (OATP1B3). Οι μεταβολίτες της ατορβαστατίνης είναι υποστρώματα του OATP1B1. Η ατορβαστατίνη έχει ταυτοποιηθεί επίσης ως υπόστρωμα των μεταφορέων εκροής της πρωτεΐνης αντίστασης πολλαπλών φαρμάκων 1 (MDR1) και της πρωτεΐνης αντίστασης του καρκίνου του μαστού (BCRP), γεγονός το οποίο μπορεί να περιορίσει την εντερική απορρόφηση και την χολική κάθαρση της ατορβαστατίνης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι: Η συγκέντρωση της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα είναι υψηλότερη σε υγιή ηλικιωμένα άτομα απ' ό,τι σε άτομα μικρότερης ηλικίας, ενώ οι επιδράσεις της στα λιπίδια είναι συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρούνται σε πληθυσμούς νεαρότερων ασθενών.

Φύλο: Οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της σε γυναίκες διαφέρουν (περίπου 20% υψηλότερη η C_{max} και περίπου 10% χαμηλότερη η AUC) από εκείνες των ανδρών. Οι διαφορές αυτές δεν είχαν κλινική σημασία και, κατά συνέπεια, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές, μεταξύ ανδρών και γυναικών, στην επίδραση του φαρμάκου στα λιπίδια.

Νεφρική ανεπάρκεια: Η παρουσία νεφρικής νόσου δεν επηρεάζει τις συγκεντρώσεις του πλάσματος ή την αντιλιπιδαιμική δράση της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της.

Ηπατική ανεπάρκεια: Σε ασθενείς με χρόνια αλκοολική ηπατική νόσο (Childs-Pugh B), οι συγκεντρώσεις της ατορβαστατίνης και των δραστικών μεταβολιτών της στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά (περίπου 16 φορές η C_{max} και περίπου 11 φορές η AUC).

Πολυμορφισμός SLOC1B1: Ο μεταφορέας OATP1B1 λαμβάνει μέρος στην ηπατική πρόσληψη όλων των αναστολέων της HMG-CoA αναγωγής, συμπεριλαμβανομένης της ατορβαστατίνης. Σε ασθενείς με πολυμορφισμό SLOC1B1, υπάρχει κίνδυνος αυξημένης έκθεσης στην ατορβαστατίνη, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο ραβδομυόλυσης (βλέπε παράγραφο 4.4). Πολυμορφισμός στο γονίδιο το οποίο κωδικοποιεί τον μεταφορέα OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) έχει συσχετιστεί με 2,4 φορές υψηλότερη έκθεση στην ατορβαστατίνη (AUC), απ' ό,τι σε ανθρώπους χωρίς αυτή την παραλλαγή γονότυπου (c.521TT). Μια γενετικά διαταραγμένη ηπατική πρόσληψη της ατορβαστατίνης σε αυτούς τους ασθενείς είναι επίσης πιθανή. Οι πιθανές συνέπειες για την αποτελεσματικότητα είναι άγνωστες.

Περινδοπρίλη:

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η περινδοπρίλη απορροφάται γρήγορα και η μέγιστη συγκέντρωση επιτυγχάνεται σε 1 ώρα. Η ημιπερίοδος ζωής της περινδοπρίλης στο πλάσμα ισούται με 1 ώρα.

Βιομετασχηματισμός

Η περινδοπρίλη είναι ένα προφάρμακο. Το 27% της χορηγούμενης δόσης περινδοπρίλης φτάνει στην κυκλοφορία του αίματος ως περινδοπριλάτη, που είναι ο δραστικός μεταβολίτης. Εκτός από τη δραστική περινδοπριλάτη, η περινδοπρίλη έχει άλλους πέντε μεταβολίτες, που είναι όλοι αδρανείς. Η μέγιστη συγκέντρωση της περινδοπριλάτης στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 3 έως 4 ώρες.

Δεδομένου ότι η πρόσληψη τροφής μειώνει τη μετατροπή σε περινδοπριλάτη και συνεπώς τη βιοδιαθεσιμότητα, η περινδοπριλή αργινίνη πρέπει να χορηγείται από το στόμα σε μία μεμονωμένη ημερήσια δόση το πρωί πριν το φαγητό.

Γραμμικότητα

Έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της δόσης της περινδοπρίλης και της έκθεσής της στο πλάσμα.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 0,2 L/kg για την αδέσμευτη περινδοπριλάτη. Η σύνδεση της περινδοπριλάτης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 20% και αφορά κυρίως το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγιωτενσίνης, αλλά εξαρτάται από τη συγκέντρωση.

Απομάκρυνση

Η περινδοπριλάτη απεκκρίνεται από τα ούρα και η τελική ημιπερίοδος ζωής του αδέσμευτου κλάσματός της είναι περίπου 17 ώρες, με αποτέλεσμα σταθερά πλασματικά επίπεδα να επιτυγχάνονται μέσα σε 4 ημέρες.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι: Η αποβολή της περινδοπριλάτης είναι μειωμένη στους ηλικιωμένους, καθώς και σε ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια.

Νεφρική διαταραχή: Η προσαρμογή της δοσολογίας κατά τη νεφρική ανεπάρκεια είναι επιθυμητή ανάλογα με τον βαθμό της διαταραχής (κάθαρση κρεατινίνης).

Η νεφρική κάθαρση της περινδοπριλάτης είναι ίση με 70 ml/min.

Σε ασθενείς με κίρρωση: Η κινητική της περινδοπρίλης μεταβάλλεται σε ασθενείς με κίρρωση: η ηπατική κάθαρση του μητρικού μορίου υποδιπλασιάζεται. Ωστόσο, δεν μειώνεται η ποσότητα της περινδοπριλάτης που σχηματίζεται και άρα δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αμλοδιπίνη:

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση θεραπευτικών δόσεων, η αμλοδιπίνη απορροφάται δεόντως με τα μέγιστα επίπεδα στο αίμα να επιτυγχάνονται 6-12 ώρες μετά τη δόση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα εκτιμάται μεταξύ 64 και 80%. Η βιοδιαθεσιμότητα της αμλοδιπίνης δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής είναι περίπου 21 L/kg. Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι το 97,5% περίπου της κυκλοφορούσας αμλοδιπίνης συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Βιομετασχηματισμός και απομάκρυνση

Η τελική ημιπερίοδος ζωής για την απομάκρυνση από το πλάσμα είναι περίπου 35-50 ώρες και είναι συναφής προς τη μία ημερήσια δόση. Η αμλοδιπίνη μεταβολίζεται εκτεταμένα από το ήπαρ σε αδρανείς μεταβολίτες και αποβάλλεται στα ούρα σε ποσοστό 10% υπό αναλλοίωτη μορφή και 60% υπό μορφή μεταβολιτών.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική διαταραχή: Πολύ περιορισμένα κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα σχετικά με τη χορήγηση της αμλοδιπίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια παρουσιάζουν μειωμένη κάθαρση της αμλοδιπίνης, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής και σε αύξηση της AUC κατά περίπου 40-60%.

Ηλικιωμένοι: Ο χρόνος έως την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα της αμλοδιπίνης είναι ίδιος σε ηλικιωμένους και σε νεότερα άτομα. Η κάθαρση της αμλοδιπίνης τείνει να μειώνεται με επακόλουθες αυξήσεις της περιοχής κάτω από την καμπύλη (AUC) και της ημιπεριόδου απομάκρυνσης σε ηλικιωμένους ασθενείς. Η αύξηση της AUC και της ημιπεριόδου ζωής της αποβολής του φαρμάκου σε

ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ήταν αναμενόμενη για την υπό μελέτη ηλικιακή ομάδα ασθενών.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί προκλινικές μελέτες με Triveram.

Ατορβαστατίνη:

Αναπαραγωγική τοξικολογία και επίδραση στη γονιμότητα: Υπάρχουν στοιχεία από πειραματικές μελέτες σε ζώα που καταδεικνύουν ότι οι αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη των εμβρύων. Η ατορβαστατίνη δεν είχε καμιά επίδραση στη γονιμότητα, επίμυων, κονίκλων και κυνών και δεν είχε τερατογόνο δράση, ωστόσο, παρατηρήθηκε εμβρυϊκή τοξικότητα στους επίμυες και στους κονίκλους, όταν η δόση που χορηγήθηκε στη μητέρα ήταν τοξική. Σε επίμυες, παρατηρήθηκε καθυστέρηση της ανάπτυξης των νεογνών, ενώ μετά από έκθεση των μητέρων των ζώων σε υψηλές δόσεις ατορβαστατίνης, η επιβίωση μετά τον τοκετό ελαττώθηκε. Στους επίμυες, υπάρχουν στοιχεία που καταδεικνύουν ότι υπάρχει μεταφορά μέσω του πλακούντα. Στους επίμυες, η συγκέντρωση της ατορβαστατίνης στο πλάσμα είναι παραπλήσια με αυτή στο μητρικό γάλα. Δεν είναι γνωστό εάν η ατορβαστατίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση: Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε μεταλλαξιογόνο ή μιτωτικό δυναμικό σε μια συστοιχία 4 in vitro δοκιμασιών και σε 1 in vivo μελέτη. Η ατορβαστατίνη δεν παρουσίασε καρκινογόνο δράση σε επίμυες, αλλά υψηλές δόσεις σε ποντίκια (έχοντας ως αποτέλεσμα την αύξηση 6-11 φορές την AUC_{0-24h} που επιτυγχάνεται στους ανθρώπους στις υψηλότερες συνιστώμενες δόσεις) παρουσίασαν ηπατοκυτταρικά αδενώματα στους αρσενικούς επίμυες και ηπατοκυτταρικά καρκινώματα στους θηλυκούς επίμυες.

Περινδοπρίλη:

Χρόνια τοξικότητα: Σε μελέτες χρόνιας τοξικότητας από του στόματος (επίμυες και πίθηκοι), το όργανο-στόχος είναι ο νεφρός, με αναστρέψιμη βλάβη.

Αναπαραγωγική τοξικολογία και επίδραση στη γονιμότητα: Οι μελέτες αναπαραγωγικής τοξικολογίας (επίμυες, μύες, κονίκλοι και πίθηκοι) δεν έδειξαν σημεία εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης. Ωστόσο, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, ως κατηγορία, έχουν δείξει ότι προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες στην όψιμη ανάπτυξη του εμβρύου, οι οποίες οδηγούν σε εμβρυϊκό θάνατο και συγγενείς επιδράσεις στα τρωκτικά και τους κονίκλους: έχουν παρατηρηθεί νεφρικές βλάβες και αύξηση της περιγεννητικής και μεταγεννητικής θνησιμότητας. Η γονιμότητα δεν διαταράχτηκε ούτε στους αρσενικούς ούτε στους θηλυκούς επίμυες.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση: Δεν έχει παρατηρηθεί μεταλλαξιογόνος δράση σε μελέτες in vitro ή in vivo. Δεν έχει παρατηρηθεί καρκινογόνος δράση σε μακροχρόνιες μελέτες σε επίμυες και μύες.

Αμλοδιπίνη:

Αναπαραγωγική τοξικότητα: Σε μελέτες αναπαραγωγής σε επίμυες και μύες, μετά από χορήγηση δόσεων περίπου 50 φορές μεγαλύτερες από τη μέγιστη συνιστώμενη δοσολογία για τους ανθρώπους, βασισμένη σε mg/kg, παρατηρήθηκαν καθυστέρηση τοκετού, αυξημένη διάρκεια τοκετού και μειωμένη επιβίωση του νεογνού.

Διαταραχή της γονιμότητας: Δεν υπήρξε επίδραση στη γονιμότητα των επίμυων που έλαβαν αμλοδιπίνη (τα αρσενικά για 64 ημέρες και τα θηλυκά για 14 ημέρες πριν το ζευγάρισμα) σε δόσεις μέχρι και 10 mg/kg/ημέρα (8 φορές* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης δόσης στον άνθρωπο των 10 mg, βάσει mg/m²). Σε μία άλλη μελέτη σε επίμυες κατά την οποία στους αρσενικούς χορηγήθηκε amlodipine besilate για 30 ημέρες σε δόση συγκρίσιμη με την ανθρώπινη δόση βάσει mg/kg, παρατηρήθηκε μείωση της θυλακο-διεγερτικής ορμόνης και της τεστοστερόνης στο πλάσμα καθώς και μειώσεις στην πυκνότητα του σπέρματος και στον αριθμό της ώριμης σπερματίδας και των κυττάρων Sertoli.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιογένεση: Δεν υπήρχαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε επίμυες και μύες όπου δόθηκε στη διαίτά τους αμλοδιπίνη για δύο χρόνια σε συγκεντρώσεις που υπολογίζεται ότι αντιστοιχούν σε ημερήσια δόση 0,5, 1,25 και 2,5 mg/kg/ημέρα. Η υψηλότερη δόση (για τους μύες, όμοια και για τους επίμυες δύο φορές* μεγαλύτερη της μέγιστης συνιστώμενης κλινικής δόσης των 10 mg βάσει mg/m²) ήταν κοντά στη μέγιστη ανεκτή δόση για τους μύες, αλλά όχι για τους επίμυες.

Μελέτες μεταλλαξιογένεσης δεν έδειξαν επιδράσεις του φαρμάκου στα γονίδια ή στο επίπεδο των χρωμοσωμάτων.

* Με βάση το βάρος ασθενούς ίσο με 50 Kg.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Λακτόζη μονοϋδρική

Ασβέστιο ανθρακικό (E170)

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E463)

Αμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο (τύπου A)

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική (E460)

Μαλτοδεξτρίνη

Μαγνήσιο στεατικό (E572)

Επικάλυψη του δισκίου με λεπτό υμένιο

Γλυκερόλη (E422)

Υπρομελλόζη (E464)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000

Μαγνήσιο στεατικό (E572)

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

Τα δισκία είναι σταθερά για 100 ημέρες μετά το άνοιγμα του περιέκτη από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (HDPE) των 100 δισκίων.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Περιέκτης PP: Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί κάποιες ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Περιέκτης HDPE (όλοι εκτός της περιεκτικότητας 40/10/10 mg): Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί κάποιες ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Περιέκτης HDPE (περιεκτικότητα 40/10/10 mg): Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία κάτω των 30°C.

Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε περιέκτη από πολυπροπυλένιο με πώμα από χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο LDPE (διαθέσιμα μόνο για την περιεκτικότητα των 10/5/5 mg). Το πώμα περιέχει αφυγραντική γέλη. Ο περιέκτης των δισκίων περιεκτικότητας 10/5/5 mg διαθέτει επιβραδυντή ροής από χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (LDPE).

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε περιέκτη από πολυπροπυλένιο με πώμα από χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο LDPE. Το πώμα περιέχει αφυγραντική γέλη. Ο περιέκτης των δισκίων περιεκτικότητας 10/5/5 mg διαθέτει επιβραδυντή ροής από χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (LDPE).

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε περιέκτη από πολυπροπυλένιο με πάμα από χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο LDPE. Το πάμα περιέχει αφυγραντική γέλη. Ο περιέκτης των δισκίων περιεκτικότητας 10/5/5 mg διαθέτει επιβραδυντή ροής από χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (LDPE).

100 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε περιέκτη από υψηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο με βιδωτό πάμα. Το βιδωτό πάμα περιέχει ξηραντική γέλη. Ο περιέκτης των δισκίων περιέχει κάψουλες ξηραντικής γέλης.

Κουτί των 10, 28, 30, 84 (3 περιέκτες των 28), 90 (3 περιέκτες των 30) ή 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Ε.Π.Ε.
Φραγκοκλησιάς 7
151 25 Μαρούσι

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

55679/12-7-2016
55680/12-7-2016
55671/12-7-2016
55672/12-7-2016
55673/12-7-2016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 12/7/2016
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ