

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg potahované tablety  
[Lipertance 20 mg/5 mg/5 mg potahované tablety]  
[Lipertance 20 mg/10 mg/5 mg potahované tablety]  
[Lipertance 20 mg/10 mg/10 mg potahované tablety]  
[Lipertance 40 mg/10 mg/10 mg potahované tablety]

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10,82 mg trihydrátu vápenaté soli atorvastatinu odpovídající 10 mg atorvastatinu, 5 mg perindopril-argininu odpovídající 3,40 mg perindoprilu a 6,94 mg amlodipin-besilátu odpovídající 5 mg amlodipinu.

[Jedna potahovaná tableta obsahuje 21,64 mg trihydrátu vápenaté soli atorvastatinu odpovídající 20 mg atorvastatinu, 5 mg perindopril-argininu odpovídající 3,40 mg perindoprilu a 6,94 mg amlodipin-besilátu odpovídající 5 mg amlodipinu.]

[Jedna potahovaná tableta obsahuje 21,64 mg trihydrátu vápenaté soli atorvastatinu odpovídající 20 mg atorvastatinu, 10 mg perindopril-argininu odpovídající 6,79 mg perindoprilu a 6,94 mg amlodipin-besilátu odpovídající 5 mg amlodipinu.]

[Jedna potahovaná tableta obsahuje 21,64 mg trihydrátu vápenaté soli atorvastatinu odpovídající 20 mg atorvastatinu, 10 mg perindopril-argininu odpovídající 6,79 mg perindoprilu a 13,87 mg amlodipin-besilátu odpovídající 10 mg amlodipinu.]

[Jedna potahovaná tableta obsahuje 43,28 mg trihydrátu vápenaté soli atorvastatinu odpovídající 40 mg atorvastatinu, 10 mg perindopril-argininu odpovídající 6,79 mg perindoprilu a 13,87 mg amlodipin-besilátu odpovídající 10 mg amlodipinu.]

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy 27,46 mg (obsahuje 26,09 mg laktózy) v přípravku Lipertance 10/5/5 mg, 54,92 mg (obsahuje 52,17 mg laktózy) v přípravku Lipertance 20/5/5 mg, 20/10/5 mg a 20/10/10 mg a 109,84 mg (obsahuje 104,35 mg laktózy) v přípravku Lipertance 40/10/10 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Lipertance 10/5/5 mg: Žlutá, kulatá, potahovaná tableta o průměru 7 mm, s poloměrem zakřivení 25 mm, s vyraženým "1" na jedné straně a "☞" na druhé straně.

[Lipertance 20/5/5 mg: Žlutá, kulatá, potahovaná tableta o průměru 8,8 mm, s poloměrem zakřivení 32 mm, s vyraženým "2" na jedné straně a "☞" na druhé straně.]

[Lipertance 20/10/5 mg: Žlutá, čtvercová, potahovaná tableta o délce strany 9 mm, s poloměrem zakřivení 16 mm, s vyraženým "3" na jedné straně a "☞" na druhé straně.]

[Lipertance 20/10/10 mg: Žlutá, podlouhlá, potahovaná tableta o délce 12,7 mm a šířce 6,35 mm, s vyraženým "4" na jedné straně a "☞" na druhé straně.]

[Lipertance 40/10/10 mg: Žlutá, podlouhlá, potahovaná tableta o délce 16 mm a šířce 8 mm, s vyraženým "5" na jedné straně a "☞" na druhé straně.]

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

## 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Lipertance je indikován k léčbě esenciální hypertenze a/nebo stabilní ischemické choroby srdeční ve spojení s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou (kombinovanou) hyperlipidemií, jako substituční terapie u dospělých pacientů adekvátně kontrolovaných atorvastatinem, perindopilem a amlodipinem podávaných současně ve stejné dávce, jaká je obsažena v této kombinaci, ale jako samostatné přípravky.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

Obvyklá dávka je jedna tableta denně.

Fixní kombinace není vhodná pro iniciální léčbu.

Je-li nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami.

*Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky (viz body 4.4 a 4.5)*

U pacientů užívajících antivirotika elbasvir/grazoprevir proti hepatitidě C nebo letermovir jako profylaxi infekce cytomegalovirem souběžně s přípravkem Lipertance nesmí dávka atorvastatinu v přípravku Lipertance překročit 20 mg/den.

Užívání přípravku Lipertance se nedoporučuje u pacientů užívajících letermovir společně s cyklosporinem.

*Porucha funkce ledvin (viz bod 4.4)*

Přípravek Lipertance lze podávat pacientům s clearance kreatininu  $\geq 60$  ml/min a není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu  $< 60$  ml/min. U těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávky s jednotlivými složkami.

*Starší pacienti (viz body 4.4 a 5.2)*

Starší pacienti mohou být léčeni přípravkem Lipertance v závislosti na renální funkci.

*Porucha funkce jater (viz body 4.3, 4.4 a 5.2)*

Přípravek Lipertance má být u pacientů s poruchou funkce jater podáván s opatrností. Přípravek Lipertance je kontraindikován u pacientů s jaterním onemocněním v aktivním stavu.

*Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Lipertance u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. Použití u dětí a dospívajících se proto nedoporučuje.

### Způsob podání

Perorální podání.

Tableta přípravku Lipertance se užívá v jedné denní dávce ráno před jídlem.

## 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky, nebo na jiné ACE inhibitory, nebo deriváty dihydropyridinu, nebo na statiny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- Onemocnění jater v aktivním stavu nebo neobjasněné přetrvávající zvýšení hladin sérových aminotransferáz převyšující 3násobek horní hranice normálních hodnot,
- Během těhotenství, kojení a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají vhodné antikoncepční prostředky (viz bod 4.6),
- Současné užívání s antivirotiky glekaprevirem/pibrentasvirem proti hepatitidě C,
- Závažná hypotenze,
- Šok (včetně kardiogenního šoku),
- Obstrukce levého ventrikulárního výtokového traktu (např. hypertrofická obstrukční kardiomyopatie a vysoký stupeň stenózy aorty),

- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu,
- Anamnéza angioedému (Quinckeho edém) souvisejícího s předchozí terapií ACE inhibitory,
- Dědičný nebo idiopatický angioedém,
- Současné užívání s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin ( $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ) (viz body 4.5 a 5.1),
- Současné užívání se sakubitrilem/valsartanem, přípravek Lipertance nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.4 a 4.5),
- Mimetělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz bod 4.5),
- Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz bod 4.4).

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### **Zvláštní upozornění a opatření pro použití atorvastatinu, perindoprilu a amlodipinu platí i pro přípravek Lipertance**

###### Porucha funkce jater:

Vzhledem k obsahu atorvastatinu v přípravku Lipertance mají být pravidelně prováděny jaterní testy. Pacientům, u kterých se zjistí jakékoliv známky nebo příznaky jaterního poškození, mají být provedeny jaterní testy. Pacienti, u kterých se objeví zvýšení hladin aminotransferáz, musí být sledováni až do doby, než se hodnoty opět znormalizují. Pokud přetrvávají více než trojnásobně zvýšené hodnoty aminotransferáz nad horní hranici normálních hodnot, doporučuje se snížit dávku atorvastatinu pomocí jednotlivých složek nebo léčbu atorvastatinem ukončit (viz bod 4.8). Pacienty, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné léčit přípravkem Lipertance s opatrností.

Vzácně byly ACE inhibitory spojovány se syndromem, který začíná cholestatickou žloutenkou a postupuje v náhlou jaterní nekrózu a (někdy) v úmrtí. Mechanismus tohoto syndromu není znám. Pacienti užívající přípravek Lipertance, u nichž se projeví žloutenka nebo výrazné zvýšení hladin jaterních enzymů, mají užívání přípravku Lipertance ukončit a mají být přiměřeně lékařsky sledováni (viz bod 4.8).

Poločas amlodipinu je u pacientů s poruchou funkce jater prodloužen a hodnoty AUC jsou vyšší. Doporučení pro dávkování nebylo stanoveno. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater, kteří jsou léčeni přípravkem Lipertance, je zapotřebí pečlivé sledování.

Vzhledem k účinkům atorvastatinu, perindoprilu a amlodipinu je přípravek Lipertance kontraindikován u pacientů s onemocněním jater v aktivním stavu nebo nevysvětlitelným trvalým zvýšením hladin sérových aminotransferáz nad 3násobek horní hranice normálních hodnot. Pacienty s poruchou funkce jater a pacienty, kteří konzumují velké množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění, je nutné léčit přípravkem Lipertance s opatrností. Pokud je nutná změna dávkování, titrace se má provádět s jednotlivými složkami.

###### Vliv na kosterní svalstvo:

Atorvastatin, stejně jako ostatní inhibitory HMG-CoA reduktázy, může mít ve vzácných případech vliv na kosterní svalstvo a způsobovat myalgie, myositidy a myopatie, které mohou progredovat do rhabdomyolýzy, což je potenciálně život ohrožující stav charakterizovaný výrazně zvýšenými hladinami kreatinfosfokinázy (CK) (> desetinásobek horní hranice normálních hodnot - ULN), myoglobinemií a myoglobinurií, která může vyústit v selhání ledvin.

Výskyt imunálně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) v průběhu nebo po ukončení léčby některými statiny byl hlášen velmi vzácně. Klinicky je IMNM charakterizována perzistentní proximální svalovou slabostí a zvýšením sérové kreatinkinázy, které přetrvává navzdory přerušování léčby statiny, pozitivitě protilátek proti HMG CoA reduktáze a zlepšení imunosupresivy.

###### Měření kreatinkinázy:

Kreatinkinázu (CK) nelze měřit po namáhavém cvičení, nebo existuje-li jiná pravděpodobná příčina zvýšení hladin CK, neboť se tím ztěžuje interpretace hodnot. Jsou-li hladiny CK na začátku léčby významně zvýšené (> 5x ULN), mají být pro potvrzení výsledků přeměřeny během dalších 5-7 dnů.

Před zahájením léčby:

Atorvastatin je nutné předepisovat s opatrností pacientům s predisponujícími faktory pro rhabdomyolýzu. Před zahájením léčby statiny je nutné změřit hladinu kreatinkinázy (CK) v následujících případech:

- porucha funkce ledvin,
- hypotyreóza,
- osobní nebo rodinná anamnéza dědičného svalového onemocnění,
- svalová toxicita způsobená statiny nebo fibráty v anamnéze,
- jaterní onemocnění v anamnéze a/nebo nadměrná konzumace alkoholu,
- u pacientů starších 70 let je třeba zvážit potřebu měření s ohledem na přítomnost predisponujících faktorů pro rhabdomyolýzu,
- případy, kdy může dojít ke zvýšení plazmatických hladin, jako jsou interakce (viz bod 4.5) a zvláštní skupiny pacientů včetně subpopulací s geneticky podmíněnými chorobami (viz bod 5.2).

V těchto případech je třeba zvážit riziko léčby v porovnání s možným přínosem a je doporučeno klinické monitorování.

Jsou-li hladiny CK na začátku léčby významně zvýšené ( $> 5x$  ULN), léčba nemá být zahájena.

Během léčby:

- Pacient musí okamžitě oznámit bolest svalů, křeče nebo slabost, zvláště jsou-li provázeny malátností nebo horečkou.
- Objeví-li se tyto příznaky během léčby přípravkem Lipertance, je třeba změřit pacientovi hladiny CK. Jsou-li hladiny CK významně zvýšené ( $> 5x$  ULN), má být léčba přerušena.
- Jsou-li svalové příznaky vážné a jsou obtěžující, je vhodné zvážit ukončení léčby, i když hladiny CK jsou nižší než  $\leq 5x$  ULN.
- Jsou-li příznaky odstraněny a hladiny CK se vrátí k normě, je možné zvážit další podání atorvastatinu nebo jiného statinu, při nejnižší dávce a pod pečlivým dohledem.
- Léčbu přípravkem Lipertance je nutné neprodleně přerušit, objeví-li se významné zvýšení hladin CK ( $> 10x$  ULN), nebo je-li diagnostikována případně předpokládána rhabdomyolýza.

*Souběžná léčba s jinými léčivými přípravky:*

Vzhledem k obsahu atorvastatinu je riziko rhabdomyolýzy zvýšené při současném podávání přípravku Lipertance s určitými léky, které mohou zvyšovat plazmatickou koncentraci atorvastatinu, např. se silnými inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů (např. cyklosporin, telithromycin, klarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posokonazol, letermovir a inhibitory HIV proteázy jako ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir atd.). Riziko myopatie může být rovněž zvýšeno současným užíváním gemfibrozilu a dalších derivátů kyseliny fibrové, antivirotik k léčbě hepatitidy C (bocepreviru, telapreviru, elbasviru/grazopreviru, ledipasviru/sofosbuviru), erythromycinu, niacinu nebo ezetimibu. Je-li to možné, mají být namísto těchto léků zváženy alternativní (ne-interagující) typy léčby.

Riziko myopatie a/nebo rhabdomyolýzy může být zvýšeno současným podáváním inhibitorů HMG-CoA reductázy (např. atorvastatinu) a daptomycinu (viz bod 4.5). Je třeba zvážit dočasné vysazení u pacientů přípravku Lipertance u pacientů užívajících daptomycin, pokud přínos souběžného podávání nepřeváží riziko. Pokud se nelze souběžnému podávání vyhnout, mají se hladiny CK měřit 2-3krát týdně a pacienti mají být pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví jakékoli známky nebo příznaky, které by mohly znamenat myopatii. Pokud je současné podávání těchto léčivých přípravků s přípravkem Lipertance nezbytné, je třeba pečlivě posoudit přínos a riziko souběžné léčby. Pokud pacient užívá léčivé přípravky, které zvyšují plazmatické koncentrace atorvastatinu, doporučuje se nižší maximální dávka atorvastatinu, a proto je třeba zvážit snížování dávky za použití jednotlivých složek samostatně. Také u silných inhibitorů CYP3A4 je třeba uvažovat o nižší úvodní dávce atorvastatinu a doporučuje se adekvátní klinické monitorování těchto pacientů (viz bod 4.5).

Přípravek Lipertance se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou vzhledem k obsahu atorvastatinu. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby

kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy (včetně fatálních) u pacientů užívajících současně kyselinu fusidovou a statiny (viz bod 4.5). Pacienta je třeba poučit, aby ihned vyhledal lékařskou pomoc, pokud se u něj objeví jakékoli příznaky svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů.

Léčbu statinem je možné znovu zahájit 7 dní po poslední dávce kyseliny fusidové.

Za výjimečných okolností, kdy je potřebné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při léčbě závažných infekcí, lze v individuálních případech zvážit současné podávání přípravku Lipertance a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

#### Myasthenia gravis, oční forma myastenie

V několika případech bylo hlášeno, že statiny de novo indukují nebo zhoršují již existující onemocnění myasthenia gravis nebo oční formu myastenie (viz bod 4.8). Přípravek Lipertance musí být v případě zhoršení příznaků vysazen. Byly hlášeny případy recidivy při (opětovném) podávání stejného nebo jiného statinu.

#### Intersticiální plicní onemocnění:

V souvislosti s užíváním statinů byly hlášeny výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii statiny (viz bod 4.8). Mezi nejčastější projevy tohoto onemocnění patří: dyspnoe, neproduktivní kašel a zhoršení celkového stavu (únava, ztráta tělesné hmotnosti a horečka). Při podezření na vznik intersticiálního plicního onemocnění u pacienta musí být terapie přípravkem Lipertance přerušena

#### Diabetes mellitus:

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukózy v krvi a u některých pacientů, kteří mají vysoké riziko vzniku diabetu, mohou vyvolat hyperglykemii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko však nepřevažuje nad přínosem snížení vaskulárního rizika při léčbě statiny, a nemá být proto důvodem pro ukončení léčby přípravkem Lipertance. Riziková pacienta (glukóza nalačno 5,6-6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, zvýšení hladiny triacylglycerolů v krvi, hypertenze) mají být během léčby přípravkem Lipertance klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

U diabetiků léčených perorálními antidiabetiky nebo inzulinem má být v průběhu prvního měsíce léčby přípravky obsahujícími ACE inhibitor, jako je přípravek Lipertance, pečlivě sledována glykemie (viz bod 4.5).

#### Srdeční selhání:

Pacienti se srdečním selháním mají být přípravkem Lipertance léčeni s opatrností. V dlouhodobé, placebem kontrolované studii u pacientů se závažným srdečním selháním (třídy NYHA III a IV) byl ve skupině pacientů léčených amlodipinem hlášen vyšší výskyt plicního edému ve srovnání se skupinou užívající placebo (viz bod 5.1). Léky obsahující blokátory kalciových kanálů, včetně amlodipinu, mají být používány s opatrností u pacientů s městnavým srdečním selháním, protože mohou zvýšit riziko budoucích kardiovaskulárních příhod a mortality.

#### Hypotenze:

ACE inhibitory, jako je perindopril, mohou způsobit pokles krevního tlaku. U nekomplikovaných hypertenzních pacientů byla symptomatická hypotenze pozorována vzácně a její výskyt je pravděpodobněji u pacientů s poklesem objemu tělních tekutin, např. vlivem diuretické terapie, dietním omezením soli, dialýzou, průjmem nebo zvracením, nebo u pacientů, kteří trpí závažnou renin-dependentní hypertenzí (viz body 4.5 a 4.8). U pacientů se symptomatickým srdečním selháním se současnou renální insuficiencí nebo bez ní byla pozorována symptomatická hypotenze. Pravděpodobnost jejího výskytu je nejvyšší u pacientů se závažnějšími stupni srdečního selhání užívajících vysoké dávky klíčkových diuretik, s hyponatremií nebo poruchou funkce ledvin. U pacientů s vysokým rizikem symptomatické hypotenze je při zahájení léčby a změně dávky zapotřebí pečlivé monitorování (viz bod 4.8). Podobné úvahy platí pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulárními nemocemi, u kterých by mohl nadměrný pokles krevního tlaku způsobit infarkt myokardu nebo cerebrovaskulární příhodu.

Pokud dojde k hypotenzii, pacient má být umístěn do polohy vleže na zádech, a je-li třeba, má být podána intravenózní infuze roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Přechodná hypotenzní odpověď není kontraindikací pro podání dalších dávek, které mohou být obvykle užity bez obtíží, jakmile po doplnění

objemu stoupne krevní tlak.

U některých pacientů s měštnavým srdečním selháním, kteří mají normální nebo nízký krevní tlak, může perindopril vyvolat další snížení systémového krevního tlaku. Tento účinek je očekávaný a obvykle není důvodem pro ukončení léčby. Pokud hypotenze začne být symptomatická, může být nutné snížení dávky nebo ukončení léčby přípravkem Lipertance.

#### Stenóza aortální a mitrální chlopně:

Stejně jako u jiných léků obsahujících ACE inhibitory, jako je perindopril, přípravek Lipertance se má podávat s opatrností pacientům se stenózou mitrální chlopně nebo signifikantní stenózou aorty, která není vysokého stupně. Podávání přípravku Lipertance je kontraindikováno u pacientů se závažnou obstrukcí levého ventrikulárního výtokového traktu (viz bod 4.3).

#### Transplantace ledvin:

Nejsou zkušenosti s podáváním perindopril-argininu pacientům po nedávno prodělané transplantaci ledvin.

#### Renovaskulární hypertenze:

Pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypotenze a renálního selhání (viz bod 4.3). Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu, a to i u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie.

#### Porucha funkce ledvin:

Přípravek Lipertance lze podávat pacientům s clearance kreatininu  $\geq 60$  ml/min a není vhodný pro pacienty s clearance kreatininu  $< 60$  ml/min (střední až těžká porucha funkce ledvin). U těchto pacientů se doporučuje individuální titrace dávky s jednotlivými složkami. Běžné lékařské sledování u pacientů s poruchou funkce ledvin má zahrnovat monitorování hladiny kreatininu a draslíku (viz bod 4.8).

U pacientů se symptomatickým srdečním selháním může hypotenze po zahájení léčby ACE inhibitory včetně perindoprilu způsobit další zhoršení renální funkce. V těchto případech bylo hlášeno akutní renální selhání, obvykle reverzibilní.

U některých pacientů s bilaterální stenózou renálních arterií nebo stenózou arterie solitární ledviny, kteří byli léčeni ACE inhibitory, bylo pozorováno zvýšení sérových koncentrací urey a kreatininu, které bylo obvykle při přerušení terapie reverzibilní. Jejich výskyt je zvláště pravděpodobný u pacientů s renální insuficiencí. Pokud byla u pacienta současně zjištěná renovaskulární hypertenze, je riziko závažné hypotenze a renální insuficience zvýšené.

U některých pacientů s hypertenzí bez zjevné přítomnosti renovaskulárního onemocnění byly pozorovány vzestupy sérových koncentrací urey a kreatininu, obvykle mírného stupně a přechodné, zejména pokud užívali perindopril současně s diuretikem. S větší pravděpodobností k tomu dochází u pacientů s již existující poruchou funkce ledvin. Může být zapotřebí snížení dávky a/nebo ukončení léčby diuretikem a/nebo přípravkem Lipertance.

Amlodipin lze používat u pacientů se selháním ledvin v normálních dávkách. Změny plazmatických hladin amlodipinu nekorelují se stupněm poruchy funkce ledvin. Amlodipin není dialyzovatelný.

Účinek kombinovaného přípravku Lipertance nebyl hodnocen u pacientů s poruchou funkce ledvin. Dávky přípravku Lipertance mají odrážet doporučené dávky jednotlivých složek užívaných samostatně.

#### Pacienti na hemodialýze:

U pacientů dialyzovaných pomocí vysoce propustných membrán a současně léčených ACE inhibitorem byly hlášeny anafylaktoidní reakce. U těchto pacientů má být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.

#### Hypersenzitivita/angioedém:

U pacientů léčených ACE inhibitory včetně perindoprilu byl vzácně hlášen angioedém obličeje, končetin, rtů, sliznic, jazyka, glottis a/nebo hrtanu (viz bod 4.8). Může se projevit kdykoli během léčby. V takovém případě musí být přípravek Lipertance okamžitě vysazen a má být zahájeno vhodné monitorování, které má pokračovat do úplného vymizení příznaků. Pokud byl otok omezen na obličej a rty, tento stav obvykle ustupuje bez léčby, ačkoli antihistaminika se projevila jako přínosná pro zmírnění příznaků.

Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Pokud je zasažen jazyk, glottis nebo hrtan s pravděpodobnou obstrukcí dýchacích cest, je třeba okamžité zahájení akutní léčby. Ta má zahrnovat podání adrenalinu a/nebo opatření k zachování průchodnosti dýchacích cest. Pacient má zůstat pod pečlivým dohledem až do úplného a trvalého vymizení příznaků.

Pacienti s anamnézou angioedému nesouvisející s léčbou ACE inhibitory mohou mít při užívání přípravku Lipertance zvýšené riziko angioedému (viz bod 4.3).

U pacientů léčených ACE inhibitory byl vzácně hlášen intestinální angioedém. U těchto pacientů se vyskytla bolest břicha (s nauzeou nebo zvracením nebo bez těchto projevů); v některých případech nedošlo k předchozímu angioedému obličeje a hladiny C-1 esterázy byly normální. Angioedém byl prokázán diagnostickými postupy jako CT vyšetření břicha, ultrazvuk nebo při chirurgickém zákroku a příznaky ustoupily po vysazení ACE inhibitoru. Intestinální angioedém má být zahrnut do diferenciální diagnostiky u pacientů s bolestí břicha užívajících přípravek Lipertance.

Současné užívání perindoprilu a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému (viz bod 4.3). Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitrilem/valsartanem ukončena, léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5). Současné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají ACE inhibitor, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptinů (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin).

#### Anafylaktoidní reakce během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL):

U pacientů užívajících ACE inhibitory se během aferézy nízkodenzitních lipoproteinů (LDL) pomocí dextran-sulfátu vzácně vyskytly život ohrožující anafylaktoidní reakce. Těmto reakcím lze předejít dočasným vysazením léčby ACE inhibitory před každou aferézou.

#### Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace:

U pacientů léčených ACE inhibitory, jako je přípravek Lipertance, byly zaznamenány anafylaktoidní reakce během desenzibilizační léčby (např. jedem blanokřídlych). U těchto pacientů se bylo možno těmto reakcím vyhnout dočasným vysazením ACE inhibitoru, nicméně znovu se objevily po neúmyslné expozici.

#### Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anemie:

Neutropenie/agranulocytóza, trombocytopenie a anemie byly hlášeny u pacientů užívajících ACE inhibitory. U pacientů s normální funkcí ledvin a bez dalších komplikujících faktorů se neutropenie vyskytuje vzácně. Přípravek Lipertance má být používán s extrémní opatrností u pacientů se systémovým onemocněním pojiva a cév (collagen vascular disease), u pacientů užívajících imunosupresivní léčbu, léčbu alopurinolem nebo prokainamidem nebo při kombinaci těchto komplikujících faktorů, zvláště při existujícím poruše funkce ledvin. U některých z těchto pacientů se rozvinuly závažné infekce, které v několika málo případech neodpovídaly na intenzivní antibiotickou léčbu. Pokud je u těchto pacientů použit přípravek Lipertance, doporučuje se periodické monitorování počtu leukocytů a pacienti mají být poučeni, aby hlásili jakékoli známky infekce (např. bolest v krku, horečku).

#### Rasa:

ACE inhibitory vyvolávají častěji angioedém u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami. Přípravek Lipertance, který obsahuje ACE inhibitor, může být méně účinný na snížení krevního tlaku u černošských pacientů ve srovnání s jinými rasami, možná z důvodu vyšší prevalence stavů nízké hladiny reninu v populaci černošských pacientů s hypertenzí.

#### Kašel:

Při používání ACE inhibitorů byl hlášen kašel. Tento kašel je typický tím, že je neproduktivní, perzistentní a že ustupuje po ukončení léčby. Kašel vyvolaný ACE inhibitorem má být považován za součást diferenciální diagnostiky kašle u pacientů léčených přípravkem Lipertance.

#### Operace/anestezie:

U pacientů, kteří se podrobují velkému chirurgickému zákroku nebo znečítlivění prostředky, které způsobují hypotenzi, může přípravek Lipertance blokovat tvorbu angiotensinu II sekundárně po kompenzačním uvolnění reninu. Léčbu je třeba přerušit jeden den před tímto chirurgickým zákrokem. Pokud dojde k vývoji hypotenze a uvažuje se, že je způsobená tímto mechanismem, může se upravit doplněním objemu.

#### Hyperkalemie:

U některých pacientů léčených ACE inhibitory včetně perindoprilu byly pozorovány vzestupy sérových koncentrací draslíku, ACE inhibitory mohou vyvolat hyperkalemii, protože brání uvolňování aldosteronu. U pacientů s normální funkcí ledvin není účinek obvykle významný. Rizikovými faktory pro rozvoj hyperkalemie jsou renální insuficience, zhoršené renální funkce, věk (> 70 let), diabetes mellitus, přidružené patologické stavy (zejména dehydratace), akutní srdeční dekompenzace, metabolická acidóza a současné užívání diuretik šetřících draslík (například spironolaktonu, eplerenonu, triamterenu nebo amiloridu), draslíkových doplňků nebo náhrad solí s obsahem draslíku, nebo užívání jiných léčivých přípravků, které mohou způsobovat vzestup sérových koncentrací draslíku (např. heparin, kotrimoxazol označovaný též jako trimethoprim/sulfamethoxazol), a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokátorů receptorů angiotensinu. Užívání draslíkových doplňků, diuretik šetřících draslík nebo náhrad solí s obsahem draslíku, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, může vést k významnému vzestupu hladiny draslíku v krevním séru. Hyperkalemie může způsobit závažné a někdy fatální arytmie. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotensinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. Pokud se podávání přípravku Lipertance s kterýmkoli z výše zmíněných přípravků považuje za nutné, má být podáván s opatrností a za pravidelného monitorování sérových koncentrací draslíku (viz bod 4.5).

#### Kombinace s lithiem:

Kombinace lithia a léků obsahujících perindopril, jako je Lipertance, se nedoporučuje (viz bod 4.5).

#### Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS):

Bylo prokázáno, že současné užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalemie a snížení funkce ledvin (včetně akutního selhání ledvin). Duální blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu se proto nedoporučuje (viz body 4.5 a 5.1).

Pokud je léčba duální blokádou považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře a za častého pečlivého sledování funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku.

ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotensin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií.

#### Primární hyperaldosteronismus:

Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje.

#### Pomocné látky:

Tento léčivý přípravek obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají přípravek Lipertance užívat.

#### Hladina sodíku

Přípravek Lipertance obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Data z klinických studií ukázala, že duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pomocí kombinovaného užívání ACE inhibitorů, blokátorů receptorů pro angiotensin II nebo aliskirenu je spojena s vyšší frekvencí nežádoucích účinků, jako je hypotenze, hyperkalemie a snížená funkce ledvin (včetně akutního renálního selhání) ve srovnání s použitím jedné látky ovlivňující RAAS (viz body 4.3, 4.4 a 5.1).

Studie interakcí mezi přípravkem Lipertance a jinými léky nebyly prováděny, byly však prováděny samostatné studie s atorvastatinem, perindoprilem a amlodipinem. Výsledky těchto studií jsou uvedeny níže.

*Léky zvyšující riziko angioedému:*

Současné užívání ACE inhibitorů a sakubitrilu/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika angioedému (viz body 4.3 a 4.4).

Léčbu sakubitrilem/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Léčbu perindoprilem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitrilu/valsartanu (viz body 4.3 a 4.5). Současné užívání ACE inhibitorů s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (viz bod 4.4).

*Léky vyvolávající hyperkalemii:*

Hladina draslíku v séru obvykle zůstává v normálu, ale u některých pacientů se může při léčbě ACE inhibitory objevit hyperkalemie. Některé léky nebo terapeutické třídy mohou zvýšit výskyt hyperkalemie: aliskiren, soli draslíku, diuretika šetřící draslík (např. spironolakton, triamteren nebo amilorid), ACE inhibitory, antagonisté receptorů angiotensinu II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyklosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), je zapotřebí opatrnost, protože o trimethoprimu je známo, že se chová jako kalium šetřící diuretikum jako amilorid. Kombinace s těmito léky zvyšuje riziko hyperkalemie. Proto není kombinace přípravku Lipertance s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru.

*Současné užívání je kontraindikováno (viz bod 4.3):*

<b>Látka</b>	<b>Známá interakce s přípravkem</b>	<b>Interakce s jiným léčivým přípravkem</b>
Perindopril	Aliskiren	Současná léčba s přípravkem Lipertance a aliskirenem je kontraindikována u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GFR < 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> ), vzhledem k riziku hyperkalemie, zhoršení renální funkce a zvýšení kardiovaskulární morbidity a mortality.
	Mímotělní léčba	Mímotělní léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem jako je dialýza nebo hemofiltrace pomocí vysoce propustných membrán (např. polyakrylonitrilové membrány) a aferéza nízkodenzitních lipoproteinů pomocí dextran-sulfátu vzhledem ke zvýšenému riziku závažných anafylaktoidních reakcí (viz bod 4.3). Pokud je potřeba tato léčba, má být zváženo použití jiných dialyzačních membrán nebo jiných skupin antihypertenziv.
Atorvastatin	Glekaprevir/pibrentasvir	Souběžná terapie přípravkem Lipertance je kontraindikována kvůli zvýšenému riziku myopatie.

Současné užívání se nedoporučuje (viz bod 4.4):

Látka	Známa interakce s přípravkem	Interakce s jiným léčivým přípravkem
Atorvastatin	Silné inhibitory CYP3A4	<p>Atorvastatin je metabolizován cytochromem P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátem pro hepatické transportéry: transportní polypeptidy organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatinu jsou substrátem pro OATP1B1. Atorvastatin je rovněž substrátem efluxního transportéru P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein), což může omezit vstřebávání atorvastatinu ve střevech a jeho biliární clearance (viz bod 5.2). Současné podávání léčivých přípravků, které jsou inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací atorvastatinu a zvýšení rizika myopatie. Toto riziko může být zvýšeno i při současném podávání atorvastatinu s jinými léčivými přípravky, které mohou vyvolat myopatii, např. fibráty a ezetimib (viz bod 4.4).</p> <p>Bylo prokázáno, že silné inhibitory CYP3A4 vedou k významně zvýšeným koncentracím atorvastatinu. Současnému podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. cyklosporin, telithromycin, klarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, některá antivirotika používaná k léčbě hepatitidy C (např. elbasvir/grazoprevir) a inhibitory HIV proteázy jako ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir atd.) s přípravkem Lipertance je třeba se vyhnout, je-li to možné. V případech, kdy současnému podávání těchto léčivých přípravků s přípravkem Lipertance nelze zabránit, je třeba zvážit nižší dávky atorvastatinu v přípravku Lipertance a doporučuje se odpovídající klinické monitorování pacienta (viz tabulka 1).</p>
Perindopril	Aliskiren	U jiných pacientů, než jsou diabetici a pacienti s poruchou funkce ledvin se současná léčba přípravkem Lipertance a aliskirenem nedoporučuje.
	Současná léčba ACE inhibítorem a blokátorem receptoru angiotensinu	Z literatury bylo hlášeno, že u pacientů s aterosklerotickým onemocněním, srdečním selháním nebo s diabetem s konečným orgánovým poškozením, je současná léčba inhibítorem ACE, jako je perindopril v přípravku Lipertance, a blokátorem receptoru angiotensinu spojována s vyšší frekvencí hypotenze, synkopy, hyperkalemie a zhoršující se renální funkcí (zahrnující akutní renální selhání) ve srovnání s užitím samotného blokátoru systému renin-angiotensin-aldosteron. Duální blokáda (např. kombinací ACE inhibítora s antagonistou receptoru angiotensinu II) má být limitována v individuálních definovaných případech s pečlivým monitorováním renální funkce, hladin draslíku a krevního tlaku.
	Estramustin	Riziko zvýšení nežádoucích účinků, jako je angioneurotický edém (angioedém).
	Lithium	Při současném podávání lithia s ACE inhibitory bylo hlášeno reverzibilní zvýšení sérových koncentrací a

Látka	Známa interakce s přípravkem	Interakce s jiným léčivým přípravkem
		toxicity lithia. Podávání přípravku Lipertance současně s lithiem se nedoporučuje, ale pokud je tato kombinace považována za nezbytnou, má být prováděno pečlivé monitorování sérových hladin lithia (viz bod 4.4).
	Draslík-šetřící diuretika (např. triamteren, amilorid, eplerenon, spironolakton), soli draslíku	Je známo, že tyto léky vyvolávají hyperkalemii (potenciálně letální), zvláště ve spojení s poruchou funkce ledvin (aditivní účinky hyperkalemie). Kombinace přípravku Lipertance s těmito léky se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je přesto současné užívání indikováno, léky mají být užívány s opatrností s častým monitorováním hladin draslíku a kreatininu v séru.
Amlodipin	Dantrolen (infuze)	U zvířat byla po podání verapamilu a dandrolenu i.v. pozorována letální ventrikulární fibrilace a kardiovaskulární kolaps v souvislosti s hyperkalemií. Vzhledem k riziku hyperkalemie se nedoporučuje současné podávání léků obsahujících blokátor kalciových kanálů, jako je Lipertance, u pacientů náchylných k maligní hypertermii a při léčbě maligní hypertermie.
Atorvastatin/a mlodipin	Grapefruit nebo grapefruitová šťáva	Současné podávání velkého množství grapefruitové šťávy a atorvastatinu se nedoporučuje (viz tabulka 1).  Podávání přípravku Lipertance, který obsahuje amlodipin, s grapefruítem nebo grapefruitovou šťávou se nedoporučuje, jelikož u některých pacientů může být zvýšena biologická dostupnost, která má za následek zvýšení poklesu krevního tlaku.

*Současné užívání vyžadující zvláštní opatrnost:*

<b>Látka</b>	<b>Známa interakce s přípravkem</b>	<b>Interakce s jiným léčivým přípravkem</b>
Atorvastatin	Středně silné inhibitory CYP3A4	Středně silné inhibitory CYP3A4 (např. erythromycin, diltiazem, verapamil a flukonazol) mohou zvýšit plazmatické koncentrace atorvastatinu (viz tabulka 1). Při použití erythromycinu v kombinaci se statiny bylo pozorováno zvýšené riziko myopatie. Studie interakcí hodnotící účinky amiodaronu nebo verapamilu na atorvastatin nebyly provedeny. Amiodaron a verapamil jsou známými inhibitory aktivity CYP3A4 a jejich současné podávání s atorvastatinem může zvýšit expozici atorvastatinu. Proto je třeba zvážit nižší maximální dávku atorvastatinu v přípravku Lipertance a doporučuje se odpovídající klinické monitorování pacienta při současném podávání se středně silnými inhibitory CYP3A4. Po zahájení léčby nebo po úpravě dávky inhibitoru se doporučuje adekvátní klinické monitorování.
	Induktory CYP3A4	Současné podávání atorvastatinu s induktory cytochromu P450 3A (např. efavirenz, rifampicin, třezalka tečkovaná) může vést k proměnlivým snížením plazmatických koncentrací atorvastatinu (viz tabulka 1). Vzhledem k duálnímu mechanismu interakce rifampicinu (indukce cytochromu P450 3A a inhibice transportéru OATP1B1 jaterní buňky) se doporučuje souběžné podávání přípravku Lipertance současně s rifampicinem, protože podání atorvastatinu s odstupem po podání rifampicinu bylo spojeno se signifikantním snížením plazmatických koncentrací atorvastatinu. Účinek rifampicinu na koncentrace atorvastatinu v jaterních buňkách ovšem není znám, a není-li možné současnému podávání zabránit, je nutné pacienta pečlivě sledovat kvůli účinnosti léčby.
	Digoxin	Při současném podávání opakovaných dávek digoxinu a atorvastatinu v dávce 10 mg se mírně zvýšila koncentrace digoxinu v rovnovážném stavu (viz tabulka 2). Pacienti užívající digoxin mají být adekvátně monitorováni.
	Ezetimib	Použití ezetimibu samotného je spojováno s účinky na svaly, včetně rhabdomyolýzy. Riziko těchto účinků může být vyšší za současného užívání ezetimibu s přípravkem Lipertance. Doporučuje se adekvátní klinické monitorování těchto pacientů.
	Kyselina fusidová	Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se při současném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny může zvyšovat. Mechanismus této interakce (zda jde o interakci farmakodynamickou nebo farmakokinetickou nebo obě) není dosud znám. U pacientů léčených touto kombinací byla hlášena rhabdomyolýza (včetně několika úmrtí). Pokud je systémová léčba kyselinou fusidovou nezbytná, musí se po dobu léčby kyselinou fusidovou vysadit léčba přípravkem Lipertance (viz bod 4.4).

Látka	Známa interakce s přípravkem	Interakce s jiným léčivým přípravkem
	Gemfibrozil / deriváty kyseliny fibrové	Užívání samotných fibrátů je občas spojováno s nežádoucími účinky na svaly včetně rhabdomyolýzy (viz tabulka 1). Riziko těchto příhod může být zvýšeno při současném užívání derivátů kyseliny fibrové a atorvastatinu. Pokud je současné podávání nezbytné, má být použita nejnižší dávka atorvastatinu v přípravku Lipertance postačující k dosažení terapeutického cíle a pacienti mají být pečlivě sledováni (viz bod 4.4).
	Inhibitory transportérů	Inhibitory transportních proteinů (např. cyklosporin, letermovir) mohou zvýšit systémovou expozici atorvastatinu (viz tabulka 1). Vliv inhibice transportérů hepatálního vychytávání na koncentrace atorvastatinu v jaterních buňkách není znám. Pokud je současné podávání nezbytné, doporučuje se snížení dávky a klinické monitorování z hlediska účinnosti léčby. Užívání přípravku Lipertance se nedoporučuje u pacientů užívajících letermovir společně s cyklosporinem (viz bod 4.4).
	Warfarin	V klinické studii s pacienty dlouhodobě léčenými warfarinem způsobilo současné podávání atorvastatinu v dávce 80 mg denně s warfarinem mírné zkrácení protrombinového času asi o 1,7 sekundy během prvních 4 dnů podávání, které se vrátilo k normálu během 15 dnů léčby atorvastatinem. Přestože byly hlášeny pouze velmi vzácné případy klinicky signifikantních antikoagulačních interakcí, u pacientů užívajících kumarinová antikoagulantia má být před zahájením léčby přípravkem Lipertance a v častých intervalech během rané fáze terapie vyšetřen protrombinový čas, aby se ověřilo, že nedochází k signifikantním změnám protrombinového času. Jakmile se prokáže stabilní protrombinový čas, je možno jej měřit v intervalech obvykle doporučovaných u pacientů léčených kumarinovými antikoagulantii. Pokud se změní dávka atorvastatinu v přípravku Lipertance nebo dojde k jeho vysazení, má být opakován stejný postup. Terapie atorvastatinem nebyla spojována s krvácením nebo změnami protrombinového času u pacientů, kteří neužívají antikoagulantia.
Perindopril	Antidiabetika (inzuliny, perorální antidiabetika)	Epidemiologické studie naznačily, že současné podávání ACE inhibitorů a antidiabetik (inzuliny, perorální antidiabetika) může vyvolat zvýšení účinku na snížení hladiny krevní glukózy s rizikem hypoglykemie. Tento účinek se zdá být pravděpodobnější během prvních týdnů kombinované léčby a u pacientů s poruchou funkce ledvin. Během prvního měsíce léčby je nutné pečlivé monitorování kontroly glykemie.
	Baklofen	Zvýšený antihypertenzní účinek. Sledujte krevní tlak a přizpůsobte antihypertenzní dávku, pokud je to nutné.

<b>Látka</b>	<b>Známa interakce s přípravkem</b>	<b>Interakce s jiným léčivým přípravkem</b>
	Nesteroidní antiflogistika (NSAID) (včetně kyseliny acetylsalicylové $\geq 3$ g/den)	Při současném podávání ACE inhibitorů a nesteroidních antiflogistik (tj. kyseliny acetylsalicylové v protizánětlivém dávkovacím režimu, inhibitorů COX-2 a neselektivních NSAID) může dojít k oslabení antihypertenzivního účinku. Současné podávání ACE inhibitorů a NSAID může vést ke zvýšení rizika zhoršení renální funkce, včetně možnosti akutního renálního selhání a zvýšení hladiny draslíku v séru, především u pacientů s již existující sníženou funkcí ledvin. Kombinace přípravku Lipertance s NSAID má být podávána s opatrností, především u starších pacientů. Pacienti mají být adekvátně hydratováni a má být zvaženo monitorování renálních funkcí po zahájení současného podávání a periodicky poté.
Amlodipin	Inhibitory CYP3A4	Současné užívání amlodipinu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteázy, azolová antimykotika, makrolidy jako erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může vyvolat signifikantní zvýšení expozice amlodipinu. Klinický projev těchto farmakokinetických změn může být výraznější u starších pacientů. Proto může být zapotřebí klinické monitorování a úprava dávky. U pacientů užívajících klarithromycin současně s amlodipinem existuje zvýšené riziko hypotenze. Pokud je amlodipin podáván současně s klarithromycinem, doporučuje se pečlivě pacienty sledovat.
	Induktory CYP3A4	Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plazmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvažít úpravu dávky.

*Současné užívání, které vyžaduje určitou opatrnost:*

<b>Látka</b>	<b>Známa interakce s přípravkem</b>	<b>Interakce s jiným léčivým přípravkem</b>
Atorvastatin	Kolchicin	Ačkoli studie interakcí mezi atorvastatinem a kolchicinem nebyly dosud provedeny, při současném podávání atorvastatinu a kolchicinu byly hlášeny případy myopatie, proto je zapotřebí opatrnost při současné preskripci atorvastatinu a kolchicinu.
	Kolestipol	Při současném podávání atorvastatinu a kolestipolu byly plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů nižší (asi o 25 %). Hypolipidemické účinky však byly při současném podávání atorvastatinu a kolestipolu vyšší než při podání každého přípravku samostatně.
	Daptomycin	Při současném podávání inhibitorů HMG-CoA reduktázy (např. atorvastatinu) s daptomycinem byly hlášeny případy myopatie a/nebo rhabdomyolýzy. Pokud se nelze současnému podávání vyhnout, doporučuje se odpovídající klinické sledování (viz bod 4.4).

<b>Látka</b>	<b>Známa interakce s přípravkem</b>	<b>Interakce s jiným léčivým přípravkem</b>
	Perorální kontraceptiva	Současné podávání atorvastatinu s perorálními kontraceptivy vedlo ke zvýšení plazmatických koncentrací norethisteronu a ethinylestradiolu (viz tabulka 2).
Perindopril	Sympatomimetika	Sympatomimetika mohou snížit antihypertenzní účinky ACE inhibitorů.
	Tricyklická antidepresiva/ antipsychotika/anestetika	Současné použití některých anestetik, tricyklických antidepresiv a antipsychotik s ACE inhibitory může způsobit další snížení krevního tlaku (viz bod 4.4).
	Zlato	Nitritoidní reakce (se symptomy jako zrudnutí obličeje, nauzea, zvracení a hypotenze) byly vzácně hlášeny u pacientů léčených injekcemi zlata (natrium-aurothiomalát) a současně ACE inhibitorem včetně perindoprilu.
Amlodipin	Digoxin, atorvastatin nebo warfarin	V klinických studiích interakcí amlodipin neovlivňoval farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu, warfarinu.
	Takrolimus	Při současném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšené hladiny takrolimu v krvi. Aby se zamezilo toxicitě takrolimu, je u pacientů léčených takrolimem při současném podávání amlodipinu třeba monitorovat hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby upravit dávkování takrolimu.
	mTOR inhibitory (Mechanistic Target of Rapamycin)	mTOR inhibitory, jako je sirolimus, temsirolimus a everolimus, jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabým inhibitorem CYP3A. Při souběžném užívání mTOR inhibitorů může amlodipin zvýšit expozici mTOR inhibitorů.
	Cyklosporin	Nebyly provedeny žádné studie interakcí s cyklosporinem a amlodipinem u zdravých dobrovolníků nebo jiných populací vyjma pacientů po renální transplantaci, u nichž byla pozorována variabilní zvýšení minimálních koncentrací cyklosporinu (v průměru 0 % – 40 %). Je třeba uvážit sledování hladin cyklosporinu u pacientů po renální transplantaci léčených amlodipinem a podle potřeby snížit dávku cyklosporinu.
Perindopril / amlodipin	Antihypertenziva a vasodilatancia	Současné užívání těchto látek může zvýšit hypotenzní účinky přípravku Lipertance. Současné užívání s nitroglycerinem a dalšími nitráty nebo jinými vasodilatacemi může dále snížit krevní tlak.

Tabulka 1. Vliv současně užívaných léčivých přípravků na farmakokinetiku atorvastatinu

Současně podávaný léčivý přípravek a jeho dávkování	Atorvastatin		
	Dávka	Poměr AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické doporučení <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg 2xd/ritonavir 200 mg 2xd, 8 dnů (14. - 21. den)	40 mg 1. den, 10 mg 20. den	9,4	V případech, kdy je současné podávání s atorvastatinem nezbytné, nepřekračujte dávku 10 mg atorvastatinu denně. Doporučuje se klinické monitorování těchto pacientů.
Telaprevir 750 mg, po 8 hodinách, 10 dnů	20 mg, jednorázová dávka (SD)	7,9	
Cyklosporin 5,2 mg/kg/den, stabilní dávka	10 mg, 1xd, 28 dnů	8,7	

Současné podávaný léčivý přípravek a jeho dávkování	Atorvastatin		
	Dávka	Poměr AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické doporučení <sup>#</sup>
Lopinavir 400 mg 2xd/ ritonavir 100 mg 2xd, 14 dnů	20 mg, 1xd, 4 dny	5,9	V případech, kdy je současné podávání s atorvastatinem nezbytné, se doporučuje nižší udržovací dávka atorvastatinu. Při dávkách atorvastatinu překračujících 20 mg se doporučuje klinické sledování těchto pacientů.
Klarithromycin 500 mg 2xd, 9 dnů	80 mg, 1xd, 8 dnů	4,5	
Sachinavir 400 mg 2xd/ ritonavir (300 mg 2xd od 5.-7. dne, zvýšení na 400 mg 2xd 8. den), 4.-18. den, 30 min po dávce atorvastatinu	40 mg, 1xd, 4 dny	3,9	
Darunavir 300 mg 2xd/ritonavir 100 mg 2xd, 9 dnů	10 mg, 1xd, 4 dny	3,4	
Itrakonazol 200 mg 1xd, 4 dny	40 mg, jednorázová dávka (SD)	3,3	
Fosamprenavir 700 mg 2xd/ ritonavir 100 mg 2xd, 14 dnů	10 mg, 1xd, 4 dny	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg 2xd, 14 dnů	10 mg, 1xd, 4 dny	2,3	Během současného podávání s přípravky obsahujícími letermovir nemá dávka atorvastatinu překročit denní dávku 20 mg.
Letermovir 480 mg 1xd, 10 dnů	20 mg, jednorázová dávka (SD)	3,29	
Nelfinavir 1250 mg 2xd, 14 dnů	10 mg, 1xd, 28 dnů	1,74	Žádné zvláštní doporučení.
Grapefruitová šťáva, 240 ml 1xd*	40 mg, jednorázová dávka (SD)	1,37	Příjem velkého množství grapefruitové šťávy současně s atorvastatinem se nedoporučuje.
Diltiazem 240 mg 1xd, 28 dnů	40 mg, jednorázová dávka (SD)	1,51	Po zahájení léčby nebo po úpravě dávky diltiazemu se doporučuje adekvátní klinické monitorování těchto pacientů.
Erythromycin 500 mg 4xd, 7 dnů	10 mg, jednorázová dávka (SD)	1,33	Doporučuje se nižší maximální dávka a klinické monitorování těchto pacientů.
Amlodipin 10 mg, jednorázová dávka	80 mg, jednorázová dávka (SD)	1,18	Žádné zvláštní doporučení.
Cimetidin 300 mg 4xd, 2 týdny	10 mg, 1xd, 2 týdny	1,00	Žádné zvláštní doporučení.
Kolestipol 10 g 2xd, 24 týdnů	40 mg, 1xd, 8 týdnů	0,74**	Žádné zvláštní doporučení.
Antacida v suspenzi obsahující hydroxidy hořčiku a hliníku, 30 ml 4xd, 17 dní	10 mg, 1xd, 15 dní	0,66	Žádné zvláštní doporučení.

Současné podávaný léčivý přípravek a jeho dávkování	Atorvastatin		
	Dávka	Poměr AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické doporučení <sup>#</sup>
Efavirenz 600 mg 1xd, 14 dnů	10 mg, 3 dny	0,59	Žádné zvláštní doporučení.
Rifampin 600 mg 1xd, 7 dnů (současné podávaný)	40 mg, jednorázová dávka (SD)	1,12	Pokud je současné podávání nezbytné, doporučuje se užívání atorvastatinu s rifampicinem ve stejnou dobu, za klinického monitorování.
Rifampin 600 mg 1xd, 5 dnů (samostatně podávaný)	40 mg, jednorázová dávka (SD)	0,20	
Gemfibrozil 600 mg 2xd, 7 dnů	40 mg, jednorázová dávka (SD)	1,35	U těchto pacientů se doporučuje nižší úvodní dávka a klinické monitorování.
Fenofibrát 160 mg 1xd, 7 dnů	40 mg, jednorázová dávka (SD)	1,03	U těchto pacientů se doporučuje nižší úvodní dávka a klinické monitorování.
Boceprevir 800 mg 3xd, 7 dnů	40 mg, jednorázová dávka (SD)	2,3	U těchto pacientů se doporučuje nižší úvodní dávka a klinické monitorování. Dávka atorvastatinu nesmí překročit denní dávku 20 mg při současném podávání s boceprevirem.
Glekaprevir 400 mg 1xd/pibrentasvir 120 mg 1xd, 7 dnů	10 mg, 1xd, 7 dnů	8,3	Souběžné podávání s přípravky obsahujícími glekaprevir nebo pibrentasvir je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Elbasvir 50 mg 1xd/ grazoprevir 200 mg 1xd, 13 dnů	10 mg, jednorázová dávka (SD)	1,95	Během souběžného podávání s přípravky obsahujícími elbasvir nebo grazoprevir nesmí dávka atorvastatinu přesáhnout denní dávku 20 mg.

1xd= jednou denně, 2xd = dvakrát denně, 3xd = třikrát denně, 4xd = čtyřikrát denně

SD = jednorázová dávka

<sup>&</sup> Představuje poměr léčby (současné podávaný lék plus atorvastatin versus samotný atorvastatin).

<sup>#</sup> Klinický význam viz body 4.4 a 4.5.

\*Obsahuje jednu nebo více složek, které inhibují CYP3A4 a mohou zvýšit plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných prostřednictvím CYP3A4. Příjem 240 ml grapefruitové šťávy také způsobil pokles AUC o 20,4 % u aktivního ortohydroxy metabolitu. Velké množství grapefruitové šťávy (více než 1,2 l denně po dobu 5 dnů) zvýšila AUC atorvastatinu 2,5krát a AUC aktivních inhibitorů HMG-CoA reductázy (atorvastatinu a metabolitů) 1,3krát.

\*\* Poměr založený na jediném vzorku odebraném 8-16 hodin po dávce.

Tabulka 2. Vliv atorvastatinu na farmakokinetiku současně podávaných léčivých přípravků

Dávkový režim atorvastatinu	Souběžně podávaný léčivý přípravek		
	Léčivý přípravek/dávka (mg)	Poměr AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické doporučení
80 mg, 1xd, 10 dnů	Digoxin, 0,25 mg, 1xd, 20 dnů	1,15	Pacienti užívající digoxin mají být adekvátně monitorováni.
40 mg, 1xd, 22 dnů	Perorální kontraceptivum 1xd, 2 měsíce	1,28 1,19	Žádné zvláštní doporučení.

Dávkový režim atorvastatinu	Souběžně podávaný léčivý přípravek		
	Léčivý přípravek/dávka (mg)	Poměr AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické doporučení
	- Noretindron, 1 mg - Ethinylestradiol, 35 µg		
80 mg, 1xd, 15 dnů	*Fenazon, 600 mg, jednorázová dávka (SD)	1,03	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg, jednorázová dávka (SD)	Tipranavir 500 mg, 2xd/ritonavir 200 mg 2xd, 7 dnů	1,08	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg, 1xd, 4 dny	Fosamprenavir 1400 mg, 2xd, 14 dnů	0,73	Žádné zvláštní doporučení.
10 mg, 1xd, 4 dny	Fosamprenavir 700 mg 2xd/ritonavir 100 mg 2xd, 14 dnů	0,99	Žádné zvláštní doporučení.

1xd= jednou denně, SD = jednorázová dávka, 2xd = dvakrát denně

<sup>&</sup> Představuje poměr léčby (současné podávaný lék plus atorvastatin versus samotný atorvastatin).

\* Souběžné podání několika dávek atorvastatinu a fenazonu mělo za následek malý nebo nedetekovatelný účinek na clearance fenazonu.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Lipertance je kontraindikován během těhotenství a kojení (viz bod 4.3).

##### *Ženy ve fertilním věku*

Ženy ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Lipertance používat vhodné antikoncepční prostředky (viz bod 4.3).

##### ***Těhotenství:***

###### Atorvastatin

Bezpečnost u těhotných žen nebyla stanovena. U těhotných žen nebyly provedeny kontrolované klinické studie s atorvastatinem. Po intrauterinní expozici inhibitorům HMG-CoA reductázy byly vzácně hlášeny kongenitální anomálie. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Léčba matek atorvastatinem může snížit hladinu mevalonátu u plodu, jenž je prekurzorem biosyntézy cholesterolu. Ateroskleróza je chronický proces a obvyklé vysazení hypolipidemik během těhotenství může mít malý vliv na dlouhodobé riziko spojené s primární hypercholesterolemii.

Z těchto důvodů nemá být atorvastatin používán u těhotných žen, žen plánujících těhotenství nebo pravděpodobně těhotných. Léčba atorvastatinem má být vysazena po celou dobu těhotenství nebo do doby, kdy je potvrzeno, že žena těhotná není (viz bod 4.3).

###### Perindopril

Podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství se nedoporučuje. Podávání ACE inhibitorů během druhého a třetího trimestru těhotenství je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Epidemiologické údaje o riziku teratogenity po podávání ACE inhibitorů během prvního trimestru těhotenství nejsou konzistentní, avšak mírně zvýšené riziko nelze vyloučit. Pacientky plánující těhotenství mají být převedeny na jinou antihypertenzní léčbu s prokázáním bezpečnostním profilem pro podávání v těhotenství. Je-li zjištěno těhotenství, je nutno ihned ukončit podávání ACE inhibitorů a v případě potřeby je nahradit jinou léčbou.

Je známo, že expozice ACE inhibitorům během druhého a třetího trimestru těhotenství vede k fetotoxicitě (snížení renálních funkcí, oligohydramnion, opoždění osifikace lebky) a neonatální toxicitě (renální selhání, hypotenze, hyperkalemie) (viz bod 5.3). Pokud došlo k expozici ACE inhibitorům od druhého trimestru těhotenství, doporučuje se ultrazvukové vyšetření renálních funkcí a lebky. Děti matek, které užívaly v těhotenství ACE inhibitory, mají být důkladně sledovány pro možnou hypotenzi (viz body 4.3 a 4.4).

###### Amlodipin

Bezpečnost amlodipinu v těhotenství u člověka nebyla stanovena. Ve studiích na zvířatech byla reprodukční toxicita pozorována ve vysokých dávkách (viz bod 5.3).

#### ***Kojení:***

##### Atorvastatin

Není známo, zda se atorvastatin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. U potkanů byla zjištěna prakticky stejná plazmatická koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů v mléce jako v plazmě (viz bod 5.3). Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků nesmějí ženy užívající atorvastatin kojit. Podávání atorvastatinu je během kojení kontraindikováno (viz bod 4.3).

##### Perindopril

Podávání perindoprilu během kojení se nedoporučuje, protože nejsou dostupné žádné údaje. Je vhodnější používat jinou léčbu, která má lépe doložený bezpečnostní profil během kojení, obzvláště u matek kojících novorozence nebo nedonošené děti

##### Amlodipin

Amlodipin je vylučován do mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3-7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý.

#### ***Fertilita:***

##### Atorvastatin

Ve studiích na zvířatech neměl atorvastatin vliv na samčí ani samičí fertilitu (viz bod 5.3).

##### Perindopril

Vliv na reprodukční schopnost nebo fertilitu nebyl zjištěn.

##### Amlodipin

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly zaznamenány reverzibilní biochemické změny na hlavové části spermatozoí. Klinické údaje jsou nedostatečné k určení potenciálního vlivu amlodipinu na fertilitu. V jedné studii na potkanech byly zjištěny nežádoucí účinky na plodnost samečů (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky přípravku Lipertance na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

- Atorvastatin má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.
- Perindopril nemá přímý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, nicméně u některých pacientů se mohou vyskytnout individuální reakce související s nízkým krevním tlakem, zejména na začátku léčby nebo při kombinaci s jinými antihypertenzivy.
- Amlodipin může mít malý nebo mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud pacienti trpí závratí, bolestí hlavy, únavou nebo nauzeou, může být narušena jejich schopnost reagovat.

V důsledku toho může být u pacientů užívajících přípravek Lipertance schopnost řídit nebo obsluhovat stroje narušena. Opatrnost je zapotřebí zejména na začátku léčby.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn bezpečnostního profilu:

Nejčastějšími nežádoucími účinky samostatně podávaného atorvastatinu, perindoprilu a amlodipinu byly: nazofaryngitida, hypersenzitivita, hyperglykemie, bolest hlavy, faryngolaryngeální bolest, epistaxe, zácpa, plynatost, dyspepsie, nauzea, průjem, změna způsobu vyprazdňování stolice, myalgie, artralgie, bolest končetin, svalové spasmy, otok kloubů, otok kotníků, bolest v zádech, abnormální testy jaterních funkcí, zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi, ospalost, závratě, palpitace, zrudnutí, bolest břicha, edém, únava, parestezie, postižení zraku, diplopie, tinitus, vertigo, hypotenze, kašel, dyspnoe, zvracení, dysgeuzie, vyrážka, svědění, astenie.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků:

Během léčby kombinací atorvastatinu, perindoprilu, amlodipinu nebo těmito látkami podávanými samostatně, byly pozorovány následující nežádoucí účinky uváděné podle klasifikace MedDRA a následujících kategorií četnosti:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence		
		Atorvastatin	Perindopril	Amlodipin
Infekce a infestace	Nazofaryngitida	Časté	-	-
	Rinitida	-	Velmi vzácné	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Trombocytopenie	Vzácné	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Leukopenie/neutropenie	-	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Eosinofilie	-	Méně časté*	-
	Agranulocytóza nebo pancytopenie	-	Velmi vzácné	-
	Hemolytická anemie u pacientů s vrozeným deficitem G-6PDH	-	Velmi vzácné	-
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Časté	-	Velmi vzácné
	Anafylaxe	Velmi vzácné	-	-
Endokrinní poruchy	Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	-	Vzácné	-
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperglykemie	Časté	-	Velmi vzácné
	Hypoglykemie	Méně časté	Méně časté*	-
	Hyponatremie	-	Méně časté*	-
	Hyperkalemie reverzibilní při ukončení léčby (viz bod 4.4)	-	Méně časté*	-
	Anorexie	Méně časté	-	-
Psychiatrické poruchy	Insomnie	Méně časté	-	Méně časté
	Změny nálad (včetně úzkosti)	-	Méně časté	Méně časté
	Poruchy spánku	-	Méně časté	-
	Deprese	-	Méně časté*	Méně časté
	Noční můry	Méně časté	-	-
	Stavy zmatenosti	-	Velmi vzácné	Vzácné
Poruchy nervového systému	Somnolence	-	Méně časté*	Časté
	Závrať	Méně časté	Časté	Časté
	Bolest hlavy	Časté	Časté	Časté
	Třes	-	-	Méně časté
	Dysgeuzie	Méně časté	Časté	Méně časté
	Synkopa	-	Méně časté*	Méně časté
	Hypestezie	Méně časté	-	Méně časté
	Parestezie	Méně časté	Časté	Méně časté
	Hypertonie	-	-	Velmi vzácné
	Periferní neuropatie	Vzácné	-	Velmi vzácné

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence		
		Atorvastatin	Perindopril	Amlodipin
	Cévní mozková příhoda, možná sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné	-
	Amnézie	Méně časté	-	-
	Extrapyramidová porucha (extrapyramidový syndrom)	-	-	Není známo
	Myasthenia gravis	Není známo	-	-
<b>Poruchy oka</b>	Postižení zraku	Vzácné	Časté	Časté
	Diplopie	-	-	Časté
	Rozmazané vidění	Méně časté	-	-
	Oční forma myastenie	Není známo	-	-
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	Tinnitus	Méně časté	Časté	Méně časté
	Vertigo	-	Časté	-
	Ztráta sluchu	Velmi vzácné	-	-
<b>Srdeční poruchy</b>	Infarkt myokardu, sekundárně k nadměrné hypotenzi u vysoce rizikových pacientů (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Angina pectoris (viz bod 4.4)	-	Velmi vzácné	-
	Arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie, fibrilace síní)	-	Velmi vzácné	Méně časté
	Tachykardie	-	Méně časté*	-
	Palpitace	-	Méně časté*	Časté
<b>Cévní poruchy</b>	Hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí)	-	Časté	Méně časté
	Vaskulitida	Vzácné	Méně časté*	Velmi vzácné
	Zčervenání	-	Vzácné*	Časté
	Raynaudův fenomén	-	Není známo	-
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	Faryngolaryngeální bolest	Časté	-	-
	Epistaxe	Časté	-	-
	Kašel	-	Časté	Méně časté
	Dyspnoe	-	Časté	Časté
	Bronchospasmus	-	Méně časté	-
	Eosinofilní pneumonie	-	Velmi vzácné	-
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Nauzea	Časté	Časté	Časté
	Zvracení	Méně časté	Časté	Méně časté
	Bolest horní a dolní části břicha	Méně časté	Časté	Časté
	Dyspepsie	Časté	Časté	Časté
	Průjem	Časté	Časté	Časté

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence		
		Atorvastatin	Perindopril	Amlodipin
	Zácpa	Časté	Časté	Časté
	Sucho v ústech	-	Méně časté	Méně časté
	Pankreatitida	Méně časté	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Gastritida	-	-	Velmi vzácné
	Gingivální hyperplazie	-	-	Velmi vzácné
	Změny způsobu vyprazdňování stolice	-	-	Časté
	Říhání	Méně časté	-	-
	Flatulence	Časté	-	-
Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida cytolytická, nebo cholestatická (viz bod 4.4)	Méně časté	Velmi vzácné	Velmi vzácné
	Žloutenka	-	-	Velmi vzácné
	Cholestáza	Vzácné	-	-
	Jaterní selhání	Velmi vzácné	-	-
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka	Méně časté	Časté	Méně časté
	Pruritus	Méně časté	Časté	Méně časté
	Kopřivka	Méně časté	Méně časté	Méně časté
	Purpura	-	-	Méně časté
	Změna zbarvení kůže	-	-	Méně časté
	Hyperhidróza	-	Méně časté	Méně časté
	Exantém	-	-	Méně časté
	Alopecie	Méně časté	-	Méně časté
	Angioedém (viz bod 4.4)	Vzácné	Méně časté	Velmi vzácné
	Exfoliativní dermatitida	-	-	Velmi vzácné
	Pemfigoid	-	Méně časté*	-
	Zhoršení psoriázy	-	Vzácné*	-
	Stevens-Johnsonův syndrom	Vzácné	-	Velmi vzácné
	Fotosenzitivní reakce	-	Méně časté*	Velmi vzácné
	Toxická epidermální nekrolýza	Vzácné	-	Není známo
	Erythema multiforme	Vzácné	Velmi vzácné	Velmi vzácné
Lichenoidní léková reakce	Vzácné	-	-	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Otok kloubů	Časté	-	-
	Otok kotníků	-	-	Časté
	Bolest končetin	Časté	-	-
	Artralgie	Časté	Méně časté*	Méně časté
	Svalové spasmy	Časté	Časté	Časté
	Myalgie	Časté	Méně časté*	Méně časté
	Bolest zad	Časté	-	Méně časté
	Bolest krku	Méně časté	-	-
	Svalová únava	Méně časté	-	-

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence		
		Atorvastatin	Perindopril	Amlodipin
Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Myopatie	Vzácné	-	-
	Myozitida	Vzácné	-	-
	Rhabdomyolýza	Vzácné	-	-
	Ruptura svalu	Vzácné	-	-
	Tendinopatie, někdy komplikovaná rupturou	Vzácné	-	-
	Lupus-like syndrom	Velmi vzácné	-	-
	Imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie (viz bod 4.4)	Není známo	-	-
Poruchy ledvin a močových cest	Poruchy močení	-	-	Méně časté
	Noční močení	-	-	Méně časté
	Polakisurie	-	-	Méně časté
	Renální selhání	-	Méně časté	-
	Akutní renální selhání	-	Vzácné	-
	Anurie/Oligurie	-	Vzácné*	-
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Erektivní dysfunkce	-	Méně časté	Méně časté
	Gynekomastie	Velmi vzácné	-	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie	Méně časté	Časté	Časté
	Únava	Méně časté	-	Časté
	Edém	-	-	Velmi časté
	Bolest na hrudi	Méně časté	Méně časté*	Méně časté
	Bolest	-	-	Méně časté
	Malátnost	Méně časté	Méně časté*	Méně časté
	Periferní edém	Méně časté	Méně časté*	-
	Pyrexie	Méně časté	Méně časté*	-
Vyšetření	Zvýšená hladina urey v krvi	-	Méně časté*	-
	Zvýšená hladina kreatininu v krvi	-	Méně časté*	-
	Vzestup hladiny jaterních enzymů	-	Vzácné	Velmi vzácné**
	Zvýšená hladina bilirubinu v krvi	-	Vzácné	-
	Zvýšení tělesné hmotnosti	Méně časté	-	Méně časté
	Pozitivní nález leukocytů v moči	Méně časté	-	-
	Snížení tělesné hmotnosti	-	-	Méně časté
	Abnormální výsledky testů jaterních funkcí	Časté	-	-
	Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi	Časté	-	-
	Snížení hladiny hemoglobinu a snížení hematokritu	-	Velmi vzácné	-

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Nežádoucí účinky	Frekvence		
		Atorvastatin	Perindopril	Amlodipin
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Pád	-	Méně časté*	-

\* Frekvence počítána z klinických studií, kde nežádoucí účinky byly zaznamenány ze spontánních hlášení

\*\*Většinou odpovídající cholestáze

Stejně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy byl u pacientů léčených atorvastatinem hlášen vzestup sérových aminotransferáz. Tyto změny byly obvykle mírné, přechodné a nevyžadovaly přerušování léčby. Klinicky významné zvýšení hladin (více než trojnásobek normálních hodnot) sérových aminotransferáz se vyskytlo u 0,8 % pacientů léčených atorvastatinem. Toto zvýšení je závislé na dávce a u všech pacientů bylo reverzibilní.

Zvýšení hladiny sérové kreatinkinázy (CK) na více než na trojnásobek normálních hodnot se v klinických studiích vyskytlo při léčbě atorvastatinem u 2,5 % pacientů, což bylo obdobné jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy. Hodnoty, které byly vyšší než desetinásobek normálních hodnot, se vyskytly u 0,4 % pacientů léčených atorvastatinem (viz bod 4.4).

V souvislosti s užíváním některých statinů byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

- Sexuální dysfunkce.
- Deprese.
- Výjimečné případy intersticiálního plicního onemocnění, zvláště při dlouhodobé terapii (viz bod 4.4)
- Diabetes mellitus: frekvence výskytu bude záviset na přítomnosti nebo absenci rizikových faktorů (glukóza nalačno  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, zvýšená hladina triacylglycerolů, hypertenze v anamnéze).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## 4.9 Předávkování

Informace o předávkování přípravkem Lipertance u lidí nejsou k dispozici.

#### **Atorvastatin:**

##### Příznaky a léčba

Zvláštní léčba při předávkování atorvastatinem neexistuje. Pokud dojde k předávkování, je třeba pacienta léčit symptomaticky a v případě potřeby použít podpůrnou léčbu. Je třeba monitorovat jaterní testy a hladiny kreatinkinázy v krevním séru. Jelikož se atorvastatin výrazně váže na plazmatické proteiny, nemá léčba hemodialýzou pro urychlení vyloučení atorvastatinu význam.

#### **Perindopril:**

### Příznaky:

Příznaky související s předávkováním ACE inhibitory mohou zahrnovat hypotenzi, oběhový šok, poruchy elektrolytové rovnováhy, renální selhání, hyperventilaci, tachykardii, palpitace, bradykardii, závratě, úzkost a kašel.

### Léčba:

Doporučenou léčbou předávkování je intravenózní infuze fyziologického roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Pokud nastane hypotenze, má být pacient umístěn do protišokové polohy. Je-li to možné, lze též uvážit léčbu infuzí angiotensinu II a/nebo intravenózní podání katecholaminů. Perindopril se může odstraňovat ze systémové cirkulace hemodialýzou (viz bod 4.4). Při bradykardii rezistentní na léčbu je indikována terapie kardiostimulátorem. Je třeba nepřetržitě monitorovat vitální známky, sérové koncentrace elektrolytů a kreatininu.

### ***Amlodipin:***

Zkušenosti s úmyslným předávkováním amlodipinem u lidí jsou omezené.

### Příznaky:

Dostupné údaje ukazují, že silné předávkování může způsobit rozsáhlou periferní vasodilataci a pravděpodobně reflexní tachykardii. Byla hlášena výrazná a pravděpodobně prolongovaná hypotenze vedoucí až k šoku s fatálním koncem.

Nekardiogenní plicní edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilační podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hypervolemie) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory.

### Léčba:

Klinicky významná hypotenze v důsledku předávkování amlodipinem vyžaduje aktivní podporu kardiiovaskulárních funkcí včetně častého sledování srdeční a respirační funkce, elevace dolních končetin a zvýšené pozornosti cirkulujícímu objemu tekutin a objemu vyloučené moči. Při obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku mohou být užitečné vasokonstriční látky, pokud není jejich aplikace kontraindikována. K potlačení účinku blokátorů kalciových kanálů může být užitečné podat intravenózně monohydrát kalcium-glukonátu. V některých případech může být prospěšné provést výplach žaludku. Bylo prokázáno, že podání aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům během až 2 hodin po požití 10 mg amlodipinu snižuje absorpci amlodipinu. Vzhledem k tomu, že amlodipin se ve značné míře váže na bílkoviny v plazmě, dialýza pravděpodobně nemá při předávkování význam.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: látky upravující hladinu lipidů, kombinace s jinými léčivými; atorvastatin, amlodipin a perindopril.

ATC kód: C10BX11

### Mechanismus účinku:

#### ***Atorvastatin***

Atorvastatin je selektivním a kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reduktázy. Tento enzym katalyzuje přeměnu z 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzymu A na mevalonát, což je prekurzor sterolů včetně cholesterolu. V játrech jsou triacylglyceroly a cholesterol zabudovány do lipoproteinů velmi nízké hustoty (VLDL) a plazmou jsou transportovány do periferních tkání. Lipoproteiny o nízké hustotě (LDL), vzniklé z VLDL, jsou katabolizovány primárně vysoce afinitními LDL receptory.

#### ***Perindopril***

Perindopril je inhibitor angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitor), který konvertuje angiotensin I na angiotensin II. Tento konvertující enzym neboli kináza je exopeptidáza, která umožňuje přeměnu angiotensinu I na vasokonstrikční angiotensin II a způsobuje degradaci vasodilatační látky bradykininu na neaktivní heptapeptid. Inhibice ACE vede ke snížení hladiny angiotensinu II v krevní plazmě, což způsobuje zvýšení plazmatické aktivity reninu (inhibicí negativní zpětné vazby uvolnění reninu) a snížení sekrece aldosteronu. Jelikož ACE inaktivuje bradykinin, vede inhibice ACE též ke zvýšené aktivitě cirkulujícího a lokálního systému kalikrein-kinin (tím též k aktivaci prostaglandinového systému). Je možné, že tento mechanismus přispívá k účinku inhibitorů ACE na snížení krevního tlaku a že je částečně odpovědný za jejich nežádoucí účinky (například kašel).

Perindopril působí prostřednictvím svého aktivního metabolitu perindoprilátu. Ostatní metabolity nevykazují žádnou inhibici aktivity ACE *in vitro*.

### ***Amlodipin***

Amlodipin, derivát dihydropyridinu, je inhibitorem transportu kalciových iontů (blokátor pomalých kanálů nebo antagonist kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladkého svalstva cévních stěn.

### Farmakodynamické účinky:

#### ***Atorvastatin***

Atorvastatin snižuje hladiny cholesterolu a lipoproteinů v plazmě inhibicí HMG-CoA reduktázy a následně biosyntézy cholesterolu v játrech a zvyšuje počet jaterních LDL receptorů na buněčném povrchu, a tím urychluje absorpci a katabolismus LDL.

Atorvastatin snižuje tvorbu LDL a počet LDL částic. Zapříčiňuje výrazné a trvalé zvýšení aktivity LDL receptorů, spojené s výhodnými změnami kvality cirkulujících LDL částic. Atorvastatin účinně snižuje hladiny LDL-cholesterolu u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií, což je populace pacientů, která obvykle nereaguje na hypolipidemickou léčbu.

#### ***Perindopril***

##### *Hypertenze:*

Perindopril je účinný u všech stupňů hypertenze: mírné, středně těžké, těžké; způsobuje snížení systolického a diastolického tlaku jak vleže, tak vstoje.

Perindopril snižuje periferní cévní odpor, což vede ke snížení krevního tlaku. Následkem toho se zvyšuje periferní průtok krve bez účinku na srdeční frekvenci.

Pravidlem je zvýšení průtoku krve ledvinami, zatímco rychlost glomerulární filtrace (GFR) obvykle zůstává nezměněna.

##### *Srdeční selhání:*

Perindopril redukuje srdeční práci snížením preloadu a afterloadu.

#### ***Amlodipin***

Mechanismus antihypertenzního působení amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévní stěny. Přesný mechanismus, jímž amlodipin vede k ústupu anginózních bolestí, nebyl dosud zcela určen, avšak amlodipin snižuje celkovou ischemickou zátěž následujícími dvěma mechanismy:

- 1) Amlodipin dilatuje periferní arterioly a tak redukuje celkovou periferní rezistenci (afterload), proti níž musí srdce pracovat. Jelikož srdeční tep zůstává stabilní, toto odlehčení srdce snižuje spotřebu energie a kyslíkových nároků v myokardu.
- 2) Mechanismus účinku amlodipinu zahrnuje pravděpodobně také dilataci hlavních větví koronárních tepen a koronárních arteriol jak v normálních, tak i v ischemických oblastech. Tato dilatace zvyšuje přísun kyslíku do myokardu u pacientů se spasmy koronárních arterií (Prinzmetalova čili variantní angina pectoris).

### Klinická účinnost a bezpečnost:

Přípravek Lipertance nebyl hodnocen z hlediska morbidit a mortality.

#### ***Atorvastatin***

V klinické studii sledující vliv dávky na účinnost léčby bylo prokázáno, že atorvastatin snížil hladiny celkového cholesterolu (o 30-46 %), LDL-cholesterolu (o 41-61 %), apolipoproteinu B (o 34-50 %) a trigacylglycerolů (o 14-33 %), přičemž současně vyvolává ve variabilní míře zvýšení HDL-cholesterolu a apolipoproteinu A1. Tyto výsledky byly zjištěny u pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií, nefamiliárními formami hypercholesterolemie a smíšenými hyperlipidemiemi včetně pacientů s non-inzulín dependentním diabetem mellitem.

Bylo prokázáno, že snížení hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a apolipoproteinu B snižuje riziko kardiovaskulárních příhod a kardiovaskulární mortality.

#### *Homozygotní familiární hypercholesterolemie*

V multicentrické, 8týdenní, otevřené studii s použitím ze soucitu s dobrovolnou možností prodloužení bylo zapojeno 335 pacientů, z nichž u 89 byla zjištěna homozygotní familiární hypercholesterolemie. U těchto 89 pacientů bylo průměrné snížení LDL-cholesterolu přibližně 20%. Atorvastatin byl podáván v dávce až 80 mg/den.

#### *Prevence kardiovaskulárních onemocnění*

ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) je mezinárodní randomizovaná studie s faktoriálním uspořádáním 2x2. Cílem studie ASCOT bylo porovnat účinky dvou antihypertenzivních léčebných režimů u 19257 pacientů (Blood Pressure Lowering Arm – ASCOT-BPLA) a účinky přidání atorvastatinu 10 mg v porovnání s placebem u 10305 pacientů (Lipid Lowering Arm – ASCOT-LLA) na nefatální a fatální koronární příhody.

Účinky atorvastatinu na fatální a nefatální koronární příhody byly hodnoceny u hypertoniků ve věku 40-79 let, bez předchozího infarktu myokardu nebo léčené anginy pectoris a s hladinami TC  $\leq$  6,5 mmol/l (251 mg/dl). Všichni pacienti měli alespoň 3 předem definované kardiovaskulární rizikové faktory: mužské pohlaví, věk  $\geq$  55 let, kouření, diabetes, pozitivní rodinná anamnéza ICHS u příbuzných 1. stupně, TC: HDL-cholesterol  $>$  6, periferní cévní choroba, hypertrofie levé komory, předchozí cerebrovaskulární příhoda, specifické abnormality na EKG, proteinurie/albuminurie.

Pacienti obdrželi antihypertenzní léčbu buď amlodipin, nebo atenolol. K dosažení cílové kontroly krevního tlaku ( $<$  140/90 mmHg u nediabetických pacientů,  $<$  130/80 mmHg u pacientů s diabetem) mohl být přidán perindopril k amlodipinové skupině nebo bendroflumethiazid ke skupině s atenololem.

Pacienti byli léčeni antihypertenzní terapií (buď režimem založeným na amlodipinu, nebo na atenololu) a buď atorvastatinem 10 mg denně (n=5168), nebo placebem (n=5137).

Kombinace atorvastatinu a amlodipinu prokázala signifikantní snížení primárního cílového parametru, tj. fatální koronární příhody a nefatální infarkt myokardu o 53 % (95% CI [0,31; 0,69],  $p <$  0,0001) v porovnání se skupinou léčenou placebem + amlodipinem a o 39 % (95% CI [0,08; 0,59],  $p <$  0,016) v porovnání se skupinou léčenou atorvastatinem + atenololem.

V podskupině pacientů ze studie ASCOT-LLA definované v post-hoc analýze, která byla současně léčena atorvastatinem, perindopriem a amlodipinem (n=1814) došlo k 38% snížení fatálních koronárních příhod a nefatálního infarktu myokardu (95% CI [0,36; 1,08]) v porovnání s atorvastatinem, atenololem a bendroflumethiazidem (n=1978). Dále došlo k signifikantnímu snížení celkového počtu kardiovaskulárních příhod a zákroků o 24 % (95% CI [0,59; 0,97]), ke snížení celkového počtu koronárních příhod o 31 % (95% CI [0,48; 1,00]) a signifikantnímu snížení fatální a nefatální cévní mozkové příhody o 50 % (95% CI [0,29; 0,86]), snížení kombinovaného cíle nefatálního infarktu myokardu, fatálních koronárních příhod a koronárních revaskularizačních zákroků o 39 % (95% CI [0,38; 0,97]) a kombinovaného cíle kardiovaskulární mortality, infarktu myokardu a cévní mozkové příhody o 42 % (95% CI [0,40; 0,85]).

#### **Perindopril**

##### *Hypertenze:*

Maximálního antihypertenzního účinku je dosaženo za 4-6 hodin po podání jedné dávky a přetrvává nejméně 24 hodin: účinek v čase minimální účinnosti představuje přibližně 87-100 % účinku v čase maximální účinnosti.

Ke snížení krevního tlaku dochází rychle. U pacientů, kteří odpovídají na léčbu, je normalizace krevního tlaku dosaženo během jednoho měsíce a přetrvává bez výskytu tachyfyaxe.

Ukončení léčby nevede k rebound fenoménu.

Perindopril redukuje hypertrofii levé komory.

U lidí byly prokázány vazodilatační vlastnosti perindoprilu. Perindopril zlepšuje elasticitu velkých arterií a snižuje poměr media/lumen malých arterií.

V případě potřeby přidání thiazidového diuretika dochází k synergistickému aditivnímu účinku. Kombinace ACE inhibitoru a thiazidového diuretika také snižuje riziko hypokalemie vyvolané diuretickou léčbou.

#### *Pacienti se stabilní ischemickou chorobou srdeční:*

Studie EUROPA byla multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie v délce trvání 4 roky.

Bylo randomizováno dvanáct tisíc dvě stě osmnáct (12218) pacientů starších 18 let léčených 8 mg perindopril-erbuminu (ekvivalentní 10 mg perindopril-argininu) (n=6110) nebo placebem (n=6108).

Populace pacientů zařazených do studie měla prokázanou ischemickou chorobu srdeční bez výskytu klinických příznaků srdečního selhání. Celkově 90 % pacientů mělo předchozí infarkt myokardu a/nebo předchozí koronární revaskularizaci. Většina pacientů užívala studovanou léčbu navíc ke standardní terapii včetně antiagregancií, hypolipidemik a beta-blokátorů.

Hlavním kritériem účinnosti byl kombinovaný cílový parametr zahrnující kardiovaskulární mortalitu, nefatální infarkt myokardu a/nebo srdeční zástavu s úspěšnou resuscitací. Léčba perindopril-erbuminem v dávce 8 mg (ekvivalentní 10 mg perindopril-argininu) jednou denně vedla k signifikantnímu absolutnímu snížení v primárním cílovém parametru o 1,9 % (snížení relativního rizika o 20 %, 95% CI [9,4; 28,6] - p< 0,001).

U pacientů s anamnézou infarktu myokardu a/nebo revaskularizace bylo pozorováno absolutní snížení o 2,2 %, což odpovídá RRR o 22,4 % (95% CI [12,0; 31,6] - p< 0,001) u primárního cílového parametru v porovnání s placebem.

#### Další: Duální blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS)

Ve dvou velkých randomizovaných, kontrolovaných studiích (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) bylo hodnoceno podávání kombinace ACE inhibitoru s blokátorem receptorů pro angiotensin II. Studie ONTARGET byla vedena u pacientů s anamnézou kardiovaskulárního nebo cerebrovaskulárního onemocnění nebo u pacientů s diabetem mellitem 2. typu se známkami poškození cílových orgánů. Studie VA NEPHRON-D byla vedena u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a diabetickou nefropatií.

V těchto studiích nebyl prokázán žádný významně příznivý účinek na renální a/nebo kardiovaskulární ukazatele a mortalitu, ale v porovnání s monoterapií bylo pozorováno zvýšené riziko hyperkalemie, akutního poškození ledvin a/nebo hypotenze. Vzhledem k podobnosti farmakodynamických vlastností jsou tyto výsledky relevantní rovněž pro další ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotensin II.

ACE inhibitory a blokátory receptorů pro angiotensin II proto nesmí pacienti s diabetickou nefropatií užívat současně.

Studie ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) byla navržena tak, aby zhodnotila přínos přidání aliskirenu ke standardní terapii ACE inhibitorem nebo blokátorem receptorů pro angiotensin II u pacientů s diabetem mellitem 2. typu a chronickým onemocněním ledvin, kardiovaskulárním onemocněním, nebo obojím. Studie byla předčasně ukončena z důvodu zvýšení rizika nežádoucích komplikací. Kardiovaskulární úmrtí a cévní mozková příhoda byly numericky častější ve skupině s aliskirenem než ve skupině s placebem a zároveň nežádoucí účinky a sledované závažné nežádoucí účinky (hyperkalemie, hypotenze a renální dysfunkce) byly častěji hlášeny ve skupině s aliskirenem oproti placebové skupině.

#### ***Amlodipin:***

U pacientů s hypertenzí amlodipin při dávkování jednou denně klinicky významně snižuje krevní tlak (jak vleže, tak ve stoje) po dobu 24 hodin. Vzhledem k pomalému nástupu účinku se po podání amlodipinu nevyskytuje akutní hypotenze.

U pacientů s anginou pectoris zvyšuje jedna denní dávka amlodipinu celkovou dobu tolerance fyzické zátěže, oddaluje nástup anginózních bolestí a dobu do vzniku deprese ST úseku o 1 mm a snižuje jak frekvenci anginózních atak, tak spotřebu tablet glycerol-trinitrátu.

Amlodipin není spojován s metabolickými nežádoucími účinky nebo změnami plasmatických lipidů a je vhodný pro použití u pacientů s astmatem, diabetem a dnou.

#### *Použití u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS)*

Účinnost amlodipinu v prevenci klinických příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) byla hodnocena v nezávislé multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii u 1997

pacientů: Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). Po dobu 2 let bylo léčeno 663 pacientů amlodipinem v dávce 5-10 mg, 673 pacientů enalaprilem v dávce 10-20 mg a 655 pacientů užívalo placebo, navíc ke standardní léčbě statiny, beta-blokátory, diuretiky a kyselinou acetylsalicylovou. Klíčové výsledky účinnosti jsou uvedeny níže v tabulce. Výsledky ukazují, že léčba amlodipinem vedla k menšímu počtu hospitalizací kvůli angině a revaskularizačním operacím u pacientů s ICHS.

### Incidence významných klinických výstupů studie CAMELOT

Výstup	Poměr kardiovaskulárních příhod, počet (%)			amlodipin vs. placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Poměr rizik (95% CI)	Hodnota <i>p</i>
<b>Primární cílový parametr</b>					
Nežádoucí kardiovaskulární příhody	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<b>Jednotlivé složky</b>					
Koronární revaskularizace	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizace kvůli angině pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nefatální IM	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Cévní mozková příhoda nebo TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Kardiovaskulární úmrtí	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizace kvůli městnavému srdečnímu selhání	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Resuscitovaná srdeční zástava	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Nový výskyt onemocnění periferních cév	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; IM = infarkt myokardu; TIA = transitorní ischemická ataka.

#### *Použití u pacientů se srdečním selháním*

Hemodynamické studie a kontrolované klinické studie, při nichž pacienti se srdečním selháním třídy II - IV podle NYHA podstoupili zátěžový test, ukázaly, že amlodipin nevede ke zhoršení klinického stavu hodnoceného pomocí tolerance fyzické zátěže, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie. Z placebem kontrolované studie (PRAISE) vyplynulo, že u pacientů s chronickým srdečním selháním třídy III-IV dle NYHA léčených digoxinem, diuretiky a ACE inhibitory nedošlo po podání amlodipinu k vzestupu rizika mortality nebo kombinovaného rizika mortality a morbidit se srdečním selháním.

V následující, dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u pacientů se srdečním selháním třídy NYHA III a IV bez klinických příznaků nebo bez objektivního nálezu svědčícího pro probíhající ischemickou chorobu, kteří užívali stabilní dávky ACE inhibitorů, digitalisu a diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou nebo kardiovaskulární mortalitu. Ve stejné skupině pacientů bylo užívání amlodipinu spojeno s vyšším výskytem plicního edému.

#### *Studie hodnotící preventivní léčbu infarktu myokardu (ALLHAT)*

ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), dvojité zaslepená, randomizovaná, morbiditně/mortalitní studie sledovala srovnání léčby novějšími léčivými přípravky: amlodipin 2,5-10 mg/den (blokátor kalciového kanálu), lisinopril 10-40 mg/den (ACE inhibitor), podávanými

jako terapie první linie, s léčbou thiazidovým diuretikem chlortalidonem 12,5-25 mg/den při léčbě mírné až středně těžké hypertenze.

Celkem 33357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 nebo více let bylo randomizováno a následně sledováno průměrně po dobu 4,9 let. Pacienti měli minimálně jeden další rizikový faktor ICHS včetně infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody v anamnéze (> 6 měsíců před vstupem do studie) nebo jiného dokumentovaného aterosklerotického onemocnění (celkem 51,5 %), diabetu 2. typu (36,1 %), HDL cholesterolu < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofie levé komory diagnostikované na EKG nebo echokardiografií (20,9 %), kouření cigaret (21,9 %).

Primární cílový parametr byl souborem fatálních koronárních příhod nebo nefatálních infarktů myokardu. V tomto sledovaném cílovém parametru nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi léčbou amlodipinem a chlortalidonem: RR 0,98 95% CI (0,90-1,07) p=0,65. Mezi sekundárními cílovými parametry byla incidence srdečního selhání (součást kombinovaného kardiovaskulárního cílového parametru) významně vyšší ve skupině užívající amlodipin v porovnání se skupinou užívající chlortalidon (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, 95% CI (1,25-1,52) p<0,001). Nicméně, nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v celkové mortalitě při léčbě amlodipinem a chlortalidonem. (RR 0,96 95% CI [0,89-1,02] p=0,20).

### Pediatrická populace

Nejsou k dispozici údaje o použití přípravku Lipertance u dětí.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Lipertance u všech podskupin pediatrické populace v léčbě ischemické choroby srdeční, hypertenze a zvýšené hladiny cholesterolu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Ve studii lékových interakcí u zdravých subjektů způsobilo současné podání atorvastatinu 40 mg, perindopril-argininu 10 mg a amlodipinu 10 mg zvýšení AUC atorvastatinu o 23 %, které nebylo klinicky významné. Maximální koncentrace perindoprilu se zvýšila asi o 19 %, ale farmakokinetika aktivního metabolitu perindoprilátu nebyla ovlivněna. Rychlost a míra absorpce amlodipinu při současném podání s atorvastatinem a perindopilem se významně neliší od rychlosti a míry absorpce amlodipinu užívaného samostatně.

### ***Atorvastatin:***

#### Absorpce

Atorvastatin je po perorálním podání rychle absorbován; maximální plazmatické koncentrace (C<sub>max</sub>) je dosaženo po 1-2 hodinách. Míra absorpce vzrůstá proporcionálně s dávkou atorvastatinu. Perorálně podané potahované tablety s atorvastatinem mají v porovnání s perorálním roztokem 95-99% biologickou dostupnost. Absolutní biologická dostupnost atorvastatinu je přibližně 12% a systémově dosažitelná inhibiční aktivita HMG-CoA reduktázy je cca 30%. Nízká systémová biologická dostupnost bývá připisována presystémové clearance na sliznici GIT a/nebo tzv. first-pass metabolismu v játrech.

#### Distribuce

Průměrný distribuční objem atorvastatinu je přibližně 381 litrů. Atorvastatin je vázán z  $\geq 98$  % na plazmatické proteiny.

#### Biotransformace

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P 450 3A4 na orto- a parahydroxylové deriváty a různé beta-oxidační produkty. Bez ohledu na jiné cesty jsou tyto metabolity dále metabolizovány cestou glukuronidace. *In vitro* je inhibice HMG-CoA reduktázy orto- a parahydroxylovými metabolity ekvivalentní inhibicí atorvastatinem. Přibližně 70 % cirkulující inhibiční aktivity HMG-CoA reduktázy je připisováno aktivním metabolitům.

#### Eliminace

Atorvastatin je vylučován primárně žlučí po hepatální a/nebo extrahepatální metabolizaci. Nezdá se však, že by atorvastatin procházel signifikantní enterohepatální recirkulací. Průměrný eliminační poločas atorvastatinu z plazmy je u člověka přibližně 14 h. Poločas inhibiční aktivity HMG-CoA reduktázy je asi 20-30 h vzhledem k přítomným aktivním metabolitům.

Atorvastatin je substrátem pro hepatické transportéry: transportní polypeptidy organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatinu jsou substrátem pro OATP1B1. Atorvastatin je rovněž substrátem efluxních transportérů P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein), což může omezit vstřebávání atorvastatinu ve střevech a jeho biliární clearance.

#### Zvláštní skupiny pacientů

*Starší pacienti:* Plazmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů jsou vyšší u zdravých starších subjektů než u mladých dospělých jedinců, přičemž hypolipidemické účinky byly u obou skupin srovnatelné.

*Pohlaví:* Koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů jsou odlišné u žen (zhruba o 20 % vyšší  $C_{\max}$  a o 10 % nižší AUC) než u mužů. Tyto rozdíly nejsou klinicky významné a nepředstavují žádné klinicky významné rozdíly v účinku na lipidy mezi muži a ženami.

*Porucha funkce ledvin:* Onemocnění ledvin nemá vliv na plazmatickou hladinu atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů nebo na jejich účinek na lipidy.

*Porucha funkce jater:* Plazmatická koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů je výrazně zvýšena (zhruba 16x vyšší  $C_{\max}$  a 11x vyšší AUC) u pacientů s chronickým alkoholickým poškozením jater (Child-Pugh skóre B).

*Polymorfismus SLOC1B1:* Na jaterním vychytávání inhibitorů HMG-CoA reductázy včetně atorvastatinu se podílí transportér OATP1B1. U pacientů s polymorfismem SLOC1B1 existuje riziko zvýšené expozice atorvastatinu, což může vést ke zvýšenému riziku rhabdomyolýzy (viz bod 4.4). Polymorfismus genu kódujícího OATP1B1 (SLCO1B1 c. 521CC) souvisí s 2,4krát vyšší expozicí atorvastatinu (AUC) než u jedinců bez této genotypové varianty (c. 521TT). Geneticky narušené jaterní vychytávání atorvastatinu je u těchto pacientů též možné. Možné důsledky pro účinnost přípravku nejsou známy.

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

##### Absorpce:

Po perorálním podání je absorpce perindoprilu rychlá a maximálních koncentrací je dosaženo během 1 hodiny. Plazmatický poločas perindoprilu je 1 hodina.

##### Biotransformace:

Perindopril je prolečivo. Dvacet sedm procent podané dávky perindoprilu se dostane do krevního oběhu jako aktivní metabolit perindoprilát. Kromě účinného perindoprilátu má perindopril pět dalších metabolitů, všechny jsou neúčinné. Maximálních plazmatických koncentrací perindoprilátu je dosaženo za 3 až 4 hodiny.

Požítí potravy snižuje přeměnu perindoprilu na perindoprilát, tudíž biologickou dostupnost, proto má být perindopril-arginin užíván perorálně v jedné denní dávce ráno před jídlem.

##### Linearita:

Byl prokázán lineární vztah mezi dávkou perindoprilu a jeho expozicí v plazmě.

##### Distribuce:

Distribuční objem volného perindoprilátu je přibližně 0,2 l/kg. Vazba perindoprilátu na plazmatické proteiny je 20 %, hlavně na angiotensin konvertující enzym, ale je závislá na koncentraci.

##### Eliminace:

Perindoprilát je eliminován močí a konečný poločas nenavázané frakce je přibližně 17 hodin, vyústující po 4 dnech v rovnovážný stav.

#### Zvláštní skupiny pacientů:

*Starší pacienti:* Eliminace perindoprilátu se snižuje u starších pacientů, a také u pacientů se srdečním či renálním selháním.

*Poruchou funkce ledvin:* Při renální insuficienci je doporučována úprava dávkování v závislosti na stupni poruchy funkce ledvin (clearance kreatininu).

Clearance perindoprilátu při dialýze je 70 ml/min.

*Pacienti s cirhózou:* U pacientů s cirhózou je kinetika perindoprilu změněna: hepatální clearance původní molekuly je snížena o polovinu. Množství vytvořeného perindoprilátu však není sníženo, proto není nutná úprava dávkování (viz body 4.2 a 4.4).

### ***Amlodipin:***

#### Absorpce

Po perorálním podání terapeutické dávky je amlodipin dobře absorbován a maximálních plazmatických koncentrací dosahuje za 6-12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 64-80%. Biologická dostupnost amlodipinu není ovlivněna současným příjmem potravy.

#### Distribuce

Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. *In vitro* studie ukázaly, že vazba amlodipinu na bílkoviny krevní plazmy je přibližně 97,5%.

#### Biotransformace a eliminace

Terminální plazmatický poločas eliminace je asi 35 až 50 hodin, což umožňuje podávání jednou denně. Amlodipin je rozsáhle metabolizován v játrech na neúčinné metabolity, přičemž 10 % amlodipinu se vyloučí močí v nezměněné formě a 60 % ve formě metabolitů.

#### Zvláštní skupiny pacientů:

*Porucha funkce jater:* O podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater existují jen velmi omezené klinické údaje. Pacienti s jaterní insuficiencí mají sníženou clearance amlodipinu, což vede k prodloužení poločasu a zvýšení AUC přibližně o 40-60 %.

*Starší pacienti:* Doba potřebná k dosažení vrcholových plazmatických koncentrací amlodipinu je u starších a mladších subjektů podobná. Clearance amlodipinu se snižuje, a tím u starších pacientů dochází ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu. Podle očekávání došlo u studované věkové skupiny pacientů s městnavým srdečním selháním ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

S přípravkem Lipertance nebyly prováděny předklinické studie.

#### **Atorvastatin**

*Reprodukční toxikologie a vliv na fertilitu:* Z experimentálních studií na zvířatech existují důkazy, že inhibitory HMG-CoA reductázy mohou ovlivnit vývoj embryí nebo plodů. U potkanů, králíků a psů atorvastatin neměl vliv na fertilitu a nebyl teratogenní, ovšem v toxických dávkách pro matku byla pozorována fetální toxicita u potkanů a králíků. Vývoj potomků potkanů byl opožděn a postnatální přežití se snížilo po expozici samic vysokým dávkám atorvastatinu. U potkanů byly pozorovány důkazy placentárního přenosu. U potkanů jsou koncentrace atorvastatinu v plazmě podobné jako v mléce. Není známo, zda se atorvastatin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

*Kancerogenita, mutagenita:* Ve 4 testech *in vitro* a 1 testu *in vivo* atorvastatin neměl žádný mutagenní a klastogenní potenciál. U potkanů nebyla zjištěna kancerogenita atorvastatinu, ale vysoké dávky u myši (6-11krát vyšší AUC<sub>(0-24h)</sub> dosažené u lidí při nejvyšší doporučené dávce) měly za následek hepatocelulární adenomy u samců a hepatocelulární karcinomy u samic.

#### **Perindopril**

*Chronická toxicita:* Ve studiích chronické perorální toxicity (potkani a opice) jsou cílovým orgánem ledviny, s reverzibilním poškozením.

*Reprodukční toxikologie a vliv na fertilitu:* Reprodukční toxikologické studie (na potkanech, myších, králících a opicích) neprokázaly žádné známky embryotoxicity nebo teratogenity. U inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu jako skupiny se však ukázalo, že vyvolávají nežádoucí účinky na pozdní vývoj plodu, což vede k úmrtí plodu a vrozeným vadám u hlodavců a králíků: byly pozorovány renální léze a zvýšení peri- a postnatální mortality. Fertilita nebyla narušena u samců ani samic potkanů.

*Kancerogenita, mutagenita:* Ve studiích *in vitro* a *in vivo* nebyla pozorována mutagenita. V dlouhodobých studiích na potkanech a myších nebyla pozorována kancerogenita.

**Amlodipin:**

*Reprodukční toxikologie:* Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly opoždění porodu, prodloužení doby porodu a snížené přežívání mláďat při dávce asi 50x vyšší, než je maximální doporučená dávka u lidí vztažená na mg/kg.

*Porucha fertility:* Nedošlo k ovlivnění fertility u potkanů léčených amlodipinem (samci 64 dnů a samice 14 dnů před pářením) v dávkách až 10 mg/kg/den (8násobek\* maximální doporučené dávky u člověka 10 mg vztažené na mg/m<sup>2</sup>). V jiné studii na potkanech, kde byli samci potkanů léčeni amlodipin-besilátem po dobu 30 dnů v dávce srovnatelné s dávkou pro člověka ve vztahu na mg/kg, bylo zjištěno snížení plazmatické hladiny folikuly-stimulujícího hormonu a testosteronu, snížení hustoty spermií a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

*Kancerogenita, mutagenita:* U potkanů a myši léčených amlodipinem ve stravě po dobu dvou let v koncentracích vypočtených tak, aby poskytly denní hladiny 0,5, 1,25 a 2,5 mg/kg/den nebyla zjištěna kancerogenita. Nejvyšší dávka (u myši podobná a u potkanů dvojnásobná\* než je maximální doporučená klinická dávka 10 mg vztažené na mg/m<sup>2</sup>) se blížila maximální tolerované dávce u myši, ale ne u potkanů. Studie mutagenity neodhalily žádné s lékem související účinky jak na genové, tak i na chromozomální úrovni.

\*při tělesné hmotnosti pacienta 50 kg

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

*Jádro tablety:*

Monohydrát laktosy

Uhličitan vápenatý (E 170)

Hyprolosa (E 463)

Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)

Mikrokrytalická celulóza (E 460)

Maltodextrin

Magnesium-stearát (E 470b)

*Potahová vrstva tablety:*

Glycerol (E 422)

Hypromelosa (E 464)

Makrogol 6000

Magnesium-stearát (E 470b)

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Tablety jsou stabilní 100 dnů po otevření ve 100tabletovém HDPE obalu.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

PP obal: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

HDPE obal (všechny kromě HDPE lahvičky se 100 tabletami) (síla 40/10/10 mg): Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

HDPE obal (pouze pro HDPE lahvičky po 100 tabletách) (síla 40/10/10 mg): Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v dobře uzavřeném obalu na tablety, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

10 potahovaných tablet v PP obalu na tablety uzavřeném LDPE uzávěrem (dostupné pouze pro sílu 10/5/5 mg). Uzávěr obsahuje vysoušedlo. Obal na tablety pro sílu 10/5/5 mg obsahuje LDPE redukci.

28 potahovaných tablet v PP obalu na tablety uzavřeném LDPE uzávěrem. Uzávěr obsahuje vysoušedlo. Obal na tablety pro sílu 10/5/5 mg obsahuje LDPE redukci.

30 potahovaných tablet v PP obalu na tablety uzavřeném LDPE uzávěrem. Uzávěr obsahuje vysoušedlo. Obal na tablety pro sílu 10/5/5 mg obsahuje LDPE redukci.

100 potahovaných tablet v HDPE obalu na tablety s PP šroubovacím uzávěrem. Šroubovací uzávěr obsahuje vysoušedlo. Obal na tablety obsahuje tobolky s vysoušedlem.

Krabička obsahuje 10, 28, 30, 84 (3 obaly na tablety po 28 tabletách), 90 (3 obaly na tablety po 30 tabletách) nebo 100 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Francie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Lipertance 10 mg/5 mg/5 mg: 58/428/15-C  
Lipertance 20 mg/5 mg/5 mg: 58/429/15-C  
Lipertance 20 mg/10 mg/5 mg: 58/430/15-C  
Lipertance 20 mg/10 mg/10 mg: 58/431/15-C  
Lipertance 40 mg/10 mg/10 mg: 58/432/15-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 2. 9. 2015  
Datum posledního prodloužení registrace: 30. 4. 2020

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

9. 5. 2025