

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TRIVERAM 10 mg / 5 mg / 5 mg plėvele dengtos tabletės  
TRIVERAM 20 mg / 5 mg / 5 mg plėvele dengtos tabletės  
TRIVERAM 20 mg / 10 mg / 5 mg plėvele dengtos tabletės  
TRIVERAM 20 mg / 10 mg / 10 mg plėvele dengtos tabletės  
TRIVERAM 40 mg / 10 mg / 10 mg plėvele dengtos tabletės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10,82 mg atorvastatino kalcio druskos trihidrato, atitinkančio 10 mg atorvastatino, 5 mg perindoprilio arginino, atitinkančio 3,40 mg perindoprilio, ir 6,94 mg amlodipino besilato, atitinkančio 5 mg amlodipino.

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 21,64 mg atorvastatino kalcio druskos trihidrato, atitinkančio 20 mg atorvastatino, 5 mg perindoprilio arginino, atitinkančio 3,40 mg perindoprilio, ir 6,94 mg amlodipino besilato, atitinkančio 5 mg amlodipino.

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 21,64 mg atorvastatino kalcio druskos trihidrato, atitinkančio 20 mg atorvastatino, 10 mg perindoprilio arginino, atitinkančio 6,79 mg perindoprilio, ir 6,94 mg amlodipino besilato, atitinkančio 5 mg amlodipino.

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 21,64 mg atorvastatino kalcio druskos trihidrato, atitinkančio 20 mg atorvastatino, 10 mg perindoprilio arginino, atitinkančio 6,79 mg perindoprilio, ir 13,87 mg amlodipino besilato, atitinkančio 10 mg amlodipino.

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 43,28 mg atorvastatino kalcio druskos trihidrato, atitinkančio 40 mg atorvastatino, 10 mg perindoprilio arginino, atitinkančio 6,79 mg perindoprilio, ir 13,87 mg amlodipino besilato, atitinkančio 10 mg amlodipino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: laktozė monohidratas (TRIVERAM 10 mg/5 mg/5 mg – 27,46 mg laktozės monohidrato, TRIVERAM 20 mg/5 mg/5 mg, 20 mg/10 mg/5 mg ir 20 mg/10 mg/10 mg – 54,92 mg laktozės monohidrato, TRIVERAM 40 mg/10 mg/10 mg – 109,84 mg laktozės monohidrato).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

TRIVERAM 10 mg/5 mg/5 mg: geltona apvali plėvele dengta 7 mm skersmens tabletė, kurios kreivumo spindulys lygus 25 mm; vienoje tabletės pusėje išraižyta „1“, kitoje – „\*“.

TRIVERAM 20 mg/5 mg/5 mg: geltona apvali plėvele dengta 8,8 mm skersmens tabletė, kurios kreivumo spindulys lygus 32 mm; vienoje tabletės pusėje išraižyta „2“, kitoje – „\*“.

TRIVERAM 20 mg/10 mg/5 mg: geltona kvadrato formos plėvele dengta tabletė, kurios kraštinės ilgis lygus 9 mm, o kreivumo spindulys – 16 mm; vienoje tabletės pusėje išraižyta „3“, kitoje – „\*“.

TRIVERAM 20 mg/10 mg/10 mg: geltona pailga plėvele dengta 12,7 mm ilgio ir 6,35 mm pločio tabletė, kurios vienoje pusėje išraižyta „4“, kitoje – „\*“.

TRIVERAM 40 mg/10 mg/10 mg: geltona pailga plėvele dengta 16 mm ilgio ir 8 mm pločio tabletė, kurios vienoje pusėje išraižyta „5“, kitoje – „\*“.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

TRIVERAM yra skirtas suaugusiųjų pirminei arterinei hipertenzijai ir (arba) stabiliai vainikinių arterijų ligai gydyti, kartu esant pirminei hipercholesterolemijai arba mišriajai hiperlipidemijai, kai yra tinkamai sureguliuotas gydymas tuo pat metu ir tokiomis pat dozėmis, kokios yra TRIVERAM tabletėse, vietoj atskirai vartojamų atorvastatino, perindoprilio ir amlodipino.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

#### Dozavimas

Įprastai vartojama viena tabletė vieną kartą per parą kasdien.

Pradiniam gydymui fiksuotų dozių derinys nėra tinkamas.

Jeigu reikia pakeisti vaistinio preparato dozę, būtina koreguoti atskirus preparato komponentus.

*Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi (žr. 4.4 skyrių)*

TRIVERAM gali būti skiriamas pacientams, kurių kreatinino klirensas yra  $\geq 60$  ml/min., ir nėra tinkamas pacientams, kurių kreatinino klirensas  $< 60$  ml/min. Šiems pacientams rekomenduojamas individualus atskirų preparato komponentų dozių koregavimas.

*Senyvi pacientai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius)*

Senyvi pacientai gali būti gydomi TRIVERAM, atsižvelgiant į jų inkstų funkciją.

*Pacientai, kurių kepenų funkcija sutrikusi (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius)*

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, TRIVERAM turi būti skiriamas atsargiai. TRIVERAM kontraindikuojamas pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga.

*Vaikų populiacija*

TRIVERAM saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams dar neištirti. Duomenų nėra, todėl preparato skirti vaikams ir paaugliams nerekomenduojama.

#### Vartojimo metodas

Vaistinis preparatas vartojamas per burną.

Vartojama po vieną TRIVERAM tabletę vieną kartą per parą, ryte, prieš valgi.

### 4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms, AKF inhibitoriams, dihidropiridinių dariniams, statinams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai;
- aktyvi kepenų liga arba nepaaiškinamas išliekantis kraujo serumo transaminazių aktyvumo padidėjimas, daugiau kaip 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą;
- nėštumo, žindymo laikotarpis ir vaisingo amžiaus moterims, nenaudojančioms tinkamų kontraceptinių priemonių (žr. 4.6 skyrių)
- sunki hipotenzija;
- šokas, įskaitant kardiogeninį šoką;
- kairiojo skilvelio išvaymo trakto obstrukcija (pvz., hipertrofinė obstrukcinė kardiomiopatija ir didelio laipsnio aortos stenozę);
- hemodinamiškai nestabilus širdies nepakankamumas po ūminio miokardo infarkto;

- anksčiau buvusi angioedema (Kvinkės [*Quincke*] edema), susijusi su gydymu AKF inhibitoriais;
- paveldėta arba idiopatinė angioedema;
- TRIVERAM vartojimas kartu su aliskirenu pacientams, sergantiems cukriniu diabetu arba esant inkstų nepakankamumui (GFG < 60 ml/min. / 1,73 m<sup>2</sup>) (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius);
- vartojimas kartu su sakubitrilu / valsartanu (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius);
- ekstrakorporinis gydymas, dėl kurio kraujas sąveikauja su neigiamą krūvį turinčiais paviršiais (žr. 4.5 skyrių);
- reikšminga abiejų inkstų arterijų stenozė arba vienintelio funkcionuojančio inksto arterijos stenozė (žr. 4.4 skyrių).

#### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

##### **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės, susiję su atorvastatino, perindoprilio ir amlodipino vartojimu, taikomi ir vartojant TRIVERAM**

###### Poveikis kepenims

Dėl TRIVERAM esančio atorvastatino komponento reikia periodiškai atlikti kepenų funkcijos tyrimus. Pacientams, kuriems atsiranda bet kokių požymių ar simptomų, leidžiančių įtarti kepenų funkcijos sutrikimą, būtina atlikti kepenų funkcijos tyrimus. Pacientus, kuriems padidėja kraujo serumo transaminazių aktyvumas, būtina stebėti, kol pokyčiai taps normalūs. Jeigu transaminazių aktyvumo padidėjimas, daugiau kaip 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą, išlieka, rekomenduojamas atorvastatino dozės sumažinimas, mažinant atskiro šio komponento dozę, arba atorvastatino vartojimas turi būti nutrauktas (žr. 4.8 skyrių). TRIVERAM turi būti atsargiai skiriamas pacientams, kurie vartoja reikšmingą alkoholio kiekį ir (arba) yra sirgę kepenų liga.

Retais atvejais AKF inhibitoriai buvo susiję su sindromu, kuris prasideda cholestazine gelta ir progresuoja iki žaibinės kepenų nekrozės ir (kartais) mirties. Šio sindromo mechanizmas nėra aiškus. Pacientai, kuriems vartojant TRIVERAM atsirado gelta ar žymiai padidėjo kepenų fermentų aktyvumas, turėtų nebevartoti TRIVERAM ir būti atitinkamai stebimi gydytojų (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, amlodipino pusinės eliminacijos laikas pailgėja, o koncentracijos ploto po kreive (AUC) rodmenys yra didesni. Nėra nustatytos preparato dozavimo rekomendacijos šiais atvejais. Pacientams, gydomiems TRIVERAM ir turintiems sunkų kepenų funkcijos sutrikimą, gali prireikti atidaus stebėjimo.

Atsižvelgiant į atorvastatino, perindoprilio ir amlodipino poveikį, TRIVERAM kontraindikuojamas pacientams, sergantiems aktyvia kepenų liga arba esant nepaaiškinamam išliekančiam transaminazių aktyvumo kraujo serume padidėjimui, daugiau kaip 3 kartus viršijančiam viršutinę normos ribą. TRIVERAM turi būti atsargiai skiriamas pacientams, kuriems sutrikusi kepenų funkcija, ir pacientams, kurie vartoja reikšmingą alkoholio kiekį ir (arba) yra sirgę kepenų liga. Jeigu reikia pakeisti preparato dozę, būtina titruoti atskirų komponentų dozes.

###### Poveikis skeleto raumenims

Atorvastatinas, kaip ir kiti HMG-CoA reduktazės inhibitoriai, retais atvejais gali paveikti skeleto raumenis ir sukelti raumenų skausmą, raumenų uždegimą ir miopatiją, kurie gali progresuoti iki rabdomiolizės, galimai gyvybei grėsmingos būklės, kuri pasižymi ryškiai padidėjusia kreatinkinazės (KK) koncentracija (> 10 kartų virš viršutinės normos ribos, toliau – VNR), mioglobinemija ir mioglobinurija, kurios gali sukelti inkstų nepakankamumą.

###### *Kreatinkinazės matavimas*

Kreatinkinazė (KK) neturi būti matuojama po intensyvaus fizinio krūvio arba esant bet kokiai kitai tikėtina KK padidėjimo priežastčiai, kadangi dėl to KK vertės interpretacija tampa sudėtinga. Jeigu KK koncentracija yra reikšmingai padidėjusi pradinio vertinimo metu ( $> 5$  kartus viršija VNR), tyrimą reikia pakartoti po 5–7 dienų, siekiant patikslinti rezultatus.

Prieš gydymą:

Atorvastatiną reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra predispozicinių veiksnių rabdomiolizei. Prieš pradėdant gydymą statiniais reikia nustatyti KK koncentraciją esant šioms būklėms:

- inkstų funkcijos sutrikimas;
- hipotirozė;
- pacientui ar jo šeimos nariams yra paveldimų raumenų sutrikimų;
- anksčiau buvęs toksinis poveikis raumenims, vartojant statinus arba fibratus;
- anksčiau buvusi kepenų liga ir (arba) reikšmingo alkoholio kiekio vartojimas;
- senyviems ( $> 70$  metų) pacientams reikia apsvarstyti šių tyrimų atlikimo būtinybę, atsižvelgiant į kitų predispozicinių veiksnių rabdomiolizei buvimą;
- situacijos, kurioms esant gali padidėti KK koncentracija kraujo plazmoje, pavyzdžiui, esant sąveikoms (žr. 4.5 skyrių) ir ypatingoms pacientų grupėms, įskaitant genetinius pogrupius (žr. 5.2 skyrių).

Šiomis situacijomis reikia įvertinti gydymo riziką, atsižvelgiant į galimą naudą. Rekomenduojamas klinikinis stebėjimas.

Jeigu KK koncentracija pradinio vertinimo metu yra reikšmingai padidėjusi ( $> 5$  kartus viršija VNR), gydymo pradėti negalima.

Gydymo metu:

- Pacientus būtina informuoti, kad jie nedelsdami praneštų apie raumenų skausmą, mėšlungį arba silpnumą, ypač jei tuo pat metu pasireiškia bendras negalavimas arba karščiavimas.
- Jeigu šie simptomai pasireiškia tuomet, kai pacientas vartoja TRIVERAM, būtina nustatyti KK koncentraciją. Jeigu KK koncentracija yra reikšmingai padidėjusi ( $> 5$  kartus viršija VNR), gydymą preparatu būtina nutraukti.
- Jeigu su raumenimis susiję simptomai yra stiprūs ir sukelia kasdienį diskomfortą, net jeigu KK koncentracija yra  $\leq 5 \times$  VNR, reikia apsvarstyti gydymo nutraukimo galimybę.
- Jeigu simptomai išnyksta ir KK koncentracija tampa normali, tuomet galima apsvarstyti galimybę vėl pradėti gydyti atorvastatinu arba kitu statinu mažiausia doze ir atidžiai stebėti paciento būklę.
- Būtina nedelsiant nutraukti TRIVERAM vartojimą, jeigu atsiranda kliniškai reikšmingas KK koncentracijos padidėjimas ( $> 10 \times$  VNR) arba diagnozuojama ar įtariama rabdomiolizė.

*Gydymas kitais vaistinėmis preparatais tuo pat metu*

Dėl TRIVERAM esančio atorvastatino komponento rabdomiolizės rizika padidėja tuomet, kai TRIVERAM skiriamas kartu su tam tikrais vaistinėmis preparatais, kurie gali padidinti atorvastatino koncentraciją plazmoje: su tokiais preparatais, kaip galingi CYP3A4 arba baltymų nešiklių inhibitoriai (pvz., ciklosporinu, telitromicinu, klaritromicinu, delavirdinu, stiripentoliu, ketokonazolu, vorikonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu ir ŽIV proteazių inhibitoriais, įskaitant ritonavirą, lopinavirą, atazanavirą, indinavirą, darunavirą ir kt.). Miopatijos rizika taip pat gali padidėti, kai tuo pat metu vartojamas gemfibrozilis ir kiti fibrino rūgšties dariniai, eritromicinas, niacinas ir ezetimibas, telapreviras arba tipranaviro ir ritonaviro derinys. Jeigu įmanoma, reikia apsvarstyti kito (nesukeliančio sąveikų) gydymo galimybę, užuot skyrus šiuos vaistinius preparatus.

Yra buvę labai retų pranešimų apie imuninės kilmės nekrotizuojančią miopatiją (IKNM, *angl. IMNM, immune-mediated necrotising myopathy*), atsiradusią gydymo kai kuriais statiniais metu arba po gydymo.

IKNM kliniškai apibūdinama kaip išliekantis proksimalinių raumenų silpnumas ir padidėjusi kreatinkinazės koncentracija kraujo serume, kuri išlieka nepaisant gydymo statiniais nutraukimo. Tais atvejais, kai būtina skirti šiuos vaistinius preparatus kartu su TRIVERAM, labai svarbu atidžiai apsvarstyti gydymo naudos ir rizikos santykį. Kai pacientai vartoja vaistinius preparatus, kurie padidina atorvastatino koncentraciją kraujo plazmoje, rekomenduojama mažesnė maksimali atorvastatino dozė, todėl reikia apsvarstyti atskirų preparato komponentų titravimo, mažinant dozę, galimybę. Be to, skiriant stiprių CYP3A4 inhibitorių, reikia apsvarstyti mažesnės pradinės atorvastatino dozės skyrimo galimybę. Šiems pacientams rekomenduojamas atitinkamas stebėjimas (žr. 4.5 skyrių).

TRIVERAM dėl sudėtyje esančios veikliosios medžiagos atorvastatino negalima vartoti kartu su sisteminiu poveikio fuzido rūgšties formomis arba per 7 paras po gydymo fuzido rūgštimi nutraukimo. Tų pacientų, kurių gydymas sisteminiu poveikio fuzido rūgšties preparatais laikomas būtinu, gydymą statinu reikia nutraukti visam fuzido rūgšties vartojimo laikotarpiui. Gauta pranešimų apie rabdomiolizę (įskaitant kai kuriuos mirtinus atvejus), pasireiškusių pacientams, fuzido rūgštį vartojusiems kartu su statiniais (žr. 4.5 skyrių). Pacientui reikia patarti, kad pajutęs bet kokius raumenų silpnumo, skausmo ar skausmingumo simptomus, nedelsdamas kreiptųsi medicininės pagalbos.

Gydymą statinu galima atnaujinti, praėjus septynioms paroms po paskutiniosios fuzido rūgšties dozės.

Išskirtiniais atvejais, kai reikia ilgalaikio gydymo sisteminiu poveikio fuzido rūgšties preparatais (pvz., gydant sunkias infekcines ligas), būtinybė vartoti TRIVERAM kartu su fuzido rūgštimi turėtų būti apsvarstoma kiekvienu konkrečiu atveju atskirai ir taip gydyti galima tik atidžiai prižiūrint gydytojui.

#### Intersticinė plaučių liga

Vartojant kai kuriuos statinus, ypač ilgo gydymo kurso metu, aprašyti išimtiniai intersticinės plaučių ligos atvejai (žr. 4.8 skyrių). Gali pasireikšti tokie ligos požymiai kaip dusulys, neproduktyvus kosulys ir bendras sveikatos pablogėjimas (nuovargis, svorio kritimas ir karščiavimas). Jeigu įtariama, kad pacientui atsirado intersticinė plaučių liga, gydymą TRIVERAM būtina nutraukti.

#### Cukrinis diabetas

Yra kai kurių įrodymų, kad statinai, kaip vaistinių preparatų grupė, didina gliukozės koncentraciją kraujyje ir kai kuriems pacientams, turintiems didelę riziką ateityje susirgti diabetu, gali sukelti hiperglikemiją, kuriai esant reikalinga formali diabeto stebėsena. Tačiau šią riziką nusveria kraujagyslių patologijos rizikos sumažinimas, veikiant statinams, todėl tai neturi būti priežastis nutraukti gydymą TRIVERAM. Gydant TRIVERAM, reikia stebėti tiek klinikinius, tiek biocheminius rizikos grupės pacientų (kurių gliukozės koncentracija nevalgius yra 5,6–6,9 mmol/l, KMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, padidėjusi trigliceridų koncentracija, hipertenzija) rodiklius, remiantis nacionalinėmis gairėmis.

Cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kurie vartoja geriamuosius vaistus nuo diabeto arba insuliną, reikėtų atidžiai kontroliuoti glikemiją pirmąjį gydymosi vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra AKF inhibitorių (pavyzdžiui, TRIVERAM), mėnesį (žr. 4.5 skyrių).

#### Širdies nepakankamumas

Pacientus, kuriems yra širdies nepakankamumas, TRIVERAM reikia gydyti atsargiai. Ilgalaikiuose placebo kontroliuojamuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys sunkiu širdies nepakankamumu (III ir IV klasės pagal NYHA), aprašytas plaučių edemos dažnis didesnis buvo amlodipinu gydytų pacientų grupėje, palyginti su placebo gavusių pacientų grupe (žr. 5.1 skyrių). Pacientai, kuriems nustatytas stazinis širdies nepakankamumas, vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra kalcio kanalų blokatorių, įskaitant amlodipiną, turi vartoti atsargiai, kadangi šie preparatai gali padidinti širdies ir kraujagyslių sutrikimų riziką ir mirštamumą nuo jų.

#### Hipotenzija

Dėl AKF inhibitorių, pavyzdžiui, perindoprilio, gali staiga kristi kraujospūdis. Simptominė hipotenzija retai pasireiškia pacientams, kuriems yra nekomplikuota hipertenzija, ir dažniau būna asmenims, kurių kraujo tūris yra sumažėjęs, pvz., dėl diuretikų vartojimo, mažiau vartojant druskos, atliekant dializę, dėl viduriavimo ar vėmimo, taip pat sergant sunkia nuo renino priklausoma hipertenzija (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius). Pacientams, kuriems yra simptominis širdies nepakankamumas, kartu esant arba nesant susijusio inkstų nepakankamumo, buvo pastebėta simptominė hipotenzija. Jos atsiradimas labiausiai tikėtinas tiems pacientams, kurie turi didesnio laipsnio širdies nepakankamumą, kurį atspindi didelių kilpinių diuretikų dozių vartojimas, hiponatremija arba funkcinis inkstų veiklos sutrikimas. Gydant pacientus, kuriems yra didelė simptominės hipotenzijos rizika, reikia atidžiai stebėti gydymo preparatu pradžią ir dozės korekciją (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius). Panašiai dėmesį reikia atkreipti į išemine širdies liga ar smegenų kraujotakos liga sergančius pacientus, kuriems kraujospūdžio sumažėjimas gali sukelti miokardo infarktą ar smegenų kraujotakos sutrikimą.

Jei pasireiškia hipotenzija, pacientą reikėtų paguldyti aukštiekninką, jei reikia – skirti intraveninę natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) infuziją. Laikina hipotenzijos reakcija nėra kontraindikacija vėliau vartoti vaistinį preparatą: jį galima vartoti, kai tik padidėja kraujospūdis, padidinus kraujo tūrį.

Kai kuriems pacientams, sergantiems staziniu širdies nepakankamumu, esant normaliam arba žemam kraujospūdžiui, vartojant perindoprilį gali dar labiau sumažėti sisteminis kraujospūdis. Šį poveikį galima numatyti ir paprastai tai nėra priežastis nutraukti gydymą. Jeigu hipotenzija tampa simptominė, gali prireikti sumažinti TRIVERAM dozę arba nutraukti gydymą šiuo preparatu.

#### Aortos ir mitralinio vožtuvo stenozė

Kaip ir kitų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra AKF inhibitorių, pavyzdžiui, perindoprilio, TRIVERAM reikėtų atsargiai skirti pacientams, kuriems yra mitralinio vožtuvo stenozė arba reikšminga, tačiau neaukšto laipsnio aortos stenozė. TRIVERAM skyrimas kontraindikuojamas pacientams, kuriems yra sunki kairiojo skilvelio nutekėjimo obstrukcija (žr. 4.3 skyrių).

#### Inkstų transplantacija

Nėra perindoprilio arginino skyrimo pacientams, kuriems neseniai atlikta inkstų transplantacija, patirties.

#### Inkstų kraujagyslių (renovaskulinė) hipertenzija

AKF inhibitorių vartojantiems pacientams, kuriems yra abiejų inkstų arterijų stenozė arba vienintelio funkcionuojančio inksto arterijos stenozė, būna didesnė hipotenzijos ir inkstų nepakankamumo rizika (žr. 4.3 skyrių). Gydymas diuretikais gali būti papildomas veiksnys. Gali silpnėti inkstų funkcija, pasireiškiant tik mažiems kreatinino koncentracijos serume pokyčiams net kai yra vieno paciento inksto arterijos stenozė.

#### Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

TRIVERAM gali būti skiriamas pacientams, kurių kreatinino klirensas  $\geq 60$  ml/min., ir nėra tinkamas pacientams, kurių kreatinino klirensas  $< 60$  ml/min. (esant vidutinio sunkumo ar sunkiam inkstų nepakankamumui). Šiems pacientams rekomenduojamas atskirų veikliųjų medžiagų dozių koregavimas. Pacientams, kuriems yra inkstų nepakankamumas, įprasta procedūra yra stebėti kalio ir kreatinino koncentraciją (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, sergantiems simptominiu širdies nepakankamumu, hipotenzija, atsiradusi pradėjus gydymą AKF inhibitoriais, pavyzdžiui, perindopriliumi, gali sukelti tolesnę inkstų funkcijos blogėjimą. Šioje situacijoje yra aprašytas ūminis inkstų nepakankamumas, įprastai grįžtamas.

Kai kuriems AKF inhibitorių vartojantiems pacientams, sergantiems abipuse inkstų arterijų stenoze ar vienintelio inksto arterijos stenoze, buvo nustatytas šlapalo koncentracijos kraujyje ir kreatinino koncentracijos kraujo serume padidėjimas, paprastai laikinas, išnykstantis nutraukus gydymą. Tai ypač

tikėtina pacientui sergant inkstų nepakankamumu. Jei kartu yra ir renovaskulinė hipertenzija, sunkios hipotenzijos ir inkstų nepakankamumo rizika didesnė.

Kai kuriems hipertenzija sergantiems pacientams, kuriems anksčiau nebuvo pastebėta inkstų kraujagyslių ligų požymių, padidėja šlapalo koncentracija kraujyje ir kreatinino koncentracija kraujo serume. Paprastai šie pokyčiai būna nedideli ir laikini, ypač kai perindoprilis vartojamas kartu su diuretikais. Tai labiau būdinga pacientams, kuriems jau sutrikusi inkstų funkcija. Gali prireikti sumažinti diuretikų ir (arba) TRIVERAM dozę ir (arba) nutraukti gydymą šiais preparatais.

Pacientai, kuriems yra inkstų nepakankamumas, gali vartoti normalią amlodipino dozę. Amlodipino koncentracijos kraujo plazmoje pokyčiai nėra susiję su inkstų pažeidimo laipsniu. Amlodipinas nepasišalina dializės metu.

TRIVERAM derinio poveikis pacientams, kuriems yra inkstų nepakankamumas, tirtas nebuvo. TRIVERAM dozės turi atitikti atskirų preparato komponentų dozavimo rekomendacijas.

#### Pacientai, kuriems atliekama hemodializė

Pacientams, kuriems atliekama dializė didelio pralaidumo membranomis ir tuo pat metu skiriamas gydymas AKF inhibitoriumi, aprašyti anafilaktoidinių reakcijų atvejai. Šiems pacientams reikia apsvarstyti galimybę naudoti kitokias dializės membranas arba skirti kitos klasės antihipertenzinį preparatą.

#### Padidėjęs jautrumas ir angioedema

Retais atvejais pacientams, gydytiems AKF inhibitoriais, įskaitant perindoprilį, pasireiškė veido, galūnių, lūpų, gleivinių, liežuvio, balso plyšio ir (arba) gerklų angioedema (žr. 4.8 skyrių). Angioedema gali atsirasti bet kuriuo gydymo metu. Tokiais atvejais reikėtų nedelsiant nutraukti TRIVERAM vartojimą ir pradėti atitinkamą būklės stebėjimą, kuris turėtų būti tęsiamas, kol visiškai išnyks simptomai. Tik veido ir lūpų paburkimas paprastai praeina negydomas, tačiau norint palengvinti simptomus galima pavartoti antihistamininių preparatų.

Angioedema, susijusi su gerklų paburkimu, gali baigtis mirtimi. Jeigu paburksta liežuvį, balso plyšys arba gerklos, dėl ko gali užsikimšti oro takai, reikėtų nedelsiant imtis neatidėliotinos pagalbos priemonių. Tuo tikslu galima suleisti adrenalino ir (arba) kvėpavimo takus palaikyti atvirus. Pacientą turėtų atidžiai stebėti gydytojai, kol simptomai visiškai išnyks ir būklė ilgesnį laiką išliks stabili.

Pacientams, kuriems kada nors yra buvusi angioedema, nesusijusi su gydymu AKF inhibitoriais, gali būti didesnė rizika pasireikšti angioneurozinei edemai vartojant TRIVERAM (žr. 4.3 skyrių).

Retais atvejais pacientams, gydytiems AKF inhibitoriais, pasireiškė žarnyno angioedema. Šie pacientai juto pilvo skausmą (drauge esant pykinimui ar vėmimui arba jų nesant); kai kuriais atvejais prieš tai nebuvo veido angioedemos, o C-1 esterazės aktyvumas buvo normalus. Angioedema diagnozuojama atliekant pilvo KT ar ultragarsinį tyrimą arba nustatoma operacijos metu, o jos simptomai praeina nustojus vartoti AKF inhibitorių. Jeigu TRIVERAM vartojantiems pacientams pasireiškia pilvo skausmas, atliekant diferencinę diagnostiką reikia nepamiršti ir žarnyno angioedemos.

Perindoprilio negalima vartoti kartu su sakubitrilo / valsartanu dėl padidėjusios angioneurozinės edemos rizikos (žr. 4.3 skyrių). Sakubitrilo / valsartano negalima pradėti vartoti tol, kol nepaėjo 36 valandos po paskutinės perindoprilio dozės suvartojimo. Nutraukus sakubitrilo / valsartano vartojimą, gydymo perindopriliumi negalima pradėti tol, kol nepaėjo 36 valandos po paskutinės sakubitrilo / valsartano dozės suvartojimo (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius). AKF inhibitorius vartojant kartu su NEP inhibitoriais (pvz., racekadotriiliu), taip pat gali padidėti angioneurozinės edemos rizika (žr. 4.5 skyrių). Todėl prieš pradėdant gydyti NEP inhibitoriais (pvz., racekadotriiliu) pacientus, kurie vartoja perindoprilį, reikia atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį.

Kartu vartojami mTOR inhibitoriai (pvz.: sirolimuzas, everolimuzas, temsirolimuzas)  
Pacientams, vartojantiems kartu mTOR inhibitorių (pvz.: sirolimuza, everolimuzą, temsirolimuza), gali būti didesnė angioneurozinės edemos (pvz.: kvėpavimo takų ir liežuvio patinimo su kvėpavimo sutrikimu arba be kvėpavimo sutrikimo) atsiradimo rizika (žr. 4.5 skyrių).

#### Anafilaktoidinės reakcijos mažo tankio lipoproteinų (MTL) aferezės metu

Retais atvejais pacientams, vartojantiems AKF inhibitorius, mažo tankio lipoproteinų (MTL) aferezės su dekstrano sulfatu metu pasireiškė gyvybei pavojingos anafilaktoidinės reakcijos. Šių reakcijų galima išvengti, laikinai prieš kiekvieną aferezę nevirtojant AKF inhibitorių.

#### Anafilaktoidinės reakcijos atliekant desensibilizaciją

Pacientams, vartojantiems AKF inhibitorių turinčių preparatų, pavyzdžiui, TRIVERAM, desensibilizacijos (pvz., nuo plėviasparnių nuodų) metu pasireiškė anafilaktoidinių reakcijų. Tie patys pacientai šių reakcijų išvengė, laikinai nutraukę AKF inhibitorių vartojimą, tačiau reakcijos vėl pasireiškė netyčia pavartojus AKF inhibitorių.

#### Neutropenija, agranulocitozė, trombocitopenija, anemija

Yra duomenų, kad pacientams, vartojantiems AKF inhibitorių, pasitaikė neutropenijos, agranulocitozės, trombocitopenijos ir anemijos atvejų. Pacientams, kurių inkstų funkcija normali ir nėra kitų komplikuojančių veiksnių, neutropenija atsiranda retai. Ypač atsargiai TRIVERAM turėtų vartoti pacientai, sergantys kolageninėmis kraujagyslių ligomis, gydomi imunosupresiniais vaistais, vartojantys alopurinolį ar prokainamidą arba esant šių komplikuojančių veiksnių deriniui, ypač jeigu jau sutrikusi inkstų funkcija. Kai kurie iš šių pacientų susirgo sunkiomis infekcijomis, kurios keletu atvejų buvo atsparios intensyviai gydymui antibiotikais. Jei tokie pacientai vartoja TRIVERAM, patartina nuolat stebėti baltųjų kraujo kūnelių skaičių, o pacientams nurodyti, kad praneštų apie bet kokį infekcijos požymį (pvz., gerklės skausmą, karščiavimą).

#### Rasė

AKF inhibitoriai juodaodžiams pacientams angioedemą sukelia dažniau, palyginti su nejuodaodžiais.

TRIVERAM, kurio sudėtyje yra AKF inhibitoriaus perindoprilio, juodaodžiams kraujospūdį gali mažinti ne taip veiksmingai kaip nejuodaodžiams, tikriausiai dėl to, kad hipertenzija sergantiems juodaodžiams dažniau pasitaiko būklės, kai yra mažas renino kiekis.

#### Kosulys

Yra duomenų, kad vartojant AKF inhibitorius atsiranda kosulys. Kosulys apibūdinamas kaip neproduktyvus, nuolatinis ir išnykstantis nutraukus gydymą. Į AKF inhibitorių sukeltą kosulį reikėtų atsižvelgti atliekant kosulio diferencinę diagnostiką pacientams, gydomiems TRIVERAM.

#### Operacija ir nejautra

Pacientams, kuriems atliekamos didelės operacijos ar nejautrai taikomi preparatai, sukeltantys hipotenziją, TRIVERAM gali užblokuoti angiotenzino II susidarymą dėl kompensacinio renino atsipalaidavimo. Likus parai iki operacijos, gydymą preparatu reikėtų nutraukti. Jei pasireiškia hipotenzija ir manoma, kad ją sukėlė šis mechanizmas, ją koreguoti galima didinant kraujo tūrį.

#### Hiperkalemija

Pastebėta, kad kai kuriems pacientams, gydomiems AKF inhibitoriais, įskaitant perindoprilį, padidėja kalio koncentracija kraujo serume. Rizikos faktoriai hiperkalemijai atsirasti yra inkstų nepakankamumas, inkstų funkcijos pablogėjimas, amžius (> 70 metų), cukrinis diabetas, gretutinės būklės, ypač dehidratacija, ūminė širdies decompensacija, metabolinė acidozė ir kartu vartojami kalį tausojančios



diuretikai (pvz., spironolaktonas, eplerenonas, triamterenas ar amiloridas), kalio papildai ar druskos pakaitalai, kuriuose yra kalio; arba kitų vaistų, didinančių kalio koncentraciją kraujo serume (pvz., heparino, kotrimoksazolo, kuris dar vadinamas trimetoprimu / sulfametoksazolu), vartojimas. Jeigu kalio papildai, kalį tausojantys diuretikai arba druskos pakaitalai, kuriuose yra kalio, vartojami esant sutrikusiai inkstų funkcijai, kalio koncentracija kraujo serume gali gerokai padidėti. Hiperkalemija gali sukelti pavojingas, kartais mirtinas aritmijas. Jeigu manoma, kad pacientui tinka kartu vartoti TRIVERAM ir kurį nors pirmiau minėtą preparatą, tuos preparatus reikia vartoti atsargiai ir dažnai tikrinti kalio koncentraciją kraujo serume (žr. 4.5 skyrių).

#### Preparato derinys su ličiu

Derinti litį ir vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra perindoprilio, pavyzdžiui, TRIVERAM, nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

#### Dviguba renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) blokada

Yra įrodymų, kad, kartu vartojant AKF inhibitorių, angiotenzino II receptorių blokatorius arba aliskireną, padidėja hipotenzijos, hiperkalemijos ir inkstų sutrikimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika. Todėl dviguba RAAS blokada, derinant AKF inhibitorius, angiotenzino II receptorių blokatorius arba aliskireną, nerekomenduojama (žr. 4.5 ir 5.1 skyrius).

Jeigu manoma, kad gydymas dviguba blokada yra tikrai reikalingas, jį galima skirti tik prižiūrint specialistams, dažnai atidžiai stebint paciento inkstų funkciją, elektrolitų koncentraciją ir kraujospūdį. AKF inhibitorių ir angiotenzino II receptorių blokatorių negalima vartoti tuo pat metu pacientams, sergantiems diabetine nefropatija.

#### Pirminis aldosteronizmas

Pacientai, kuriems pasireiškia pirminis hiperaldosteronizmas, paprastai nereaguoja į antihipertenzinius vaistinius preparatus, slopinančius renino ir angiotenzino sistemą. Todėl šio vaistinio preparato vartoti nerekomenduojama.

#### Pagalbinės medžiagos

Vaistiniame preparate yra laktozės. Pacientai, turintys retų paveldimų galaktozės netoleravimo, gliukozės ir galaktozės malabsorbcijos arba *Lapp* laktazės stokos sutrikimų, TRIVERAM turėtų nevertoti.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad dviguba RAAS blokada, derinant AKF inhibitorius, angiotenzino II receptorių blokatorius arba aliskireną, yra susijusi su didesne tokio nepageidaujamo poveikio kaip hipotenzija, hiperkalemija ir susilpnėjusi inkstų funkcija (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) rizika, palyginti su vieno RAAS veikiančio preparato vartojimu (žr. 4.3, 4.4 ir 5.1 skyrius).

Nebuvo atlikta vaistų sąveikos tyrimų su TRIVERAM ir kitais vaistais, tačiau atlikti atskirų komponentų – atorvastatino, perindoprilio ir amlodipino – tyrimai. Toliau pateikiami šių tyrimų rezultatai.

#### *Vaistiniai preparatai, sukeliantys hiperkalemiją*

Kai kurie vaistiniai preparatai ar preparatų klasės gali padidinti hiperkalemijos riziką: aliskirenas, kalio druskos, kalį tausojantys diuretikai, AKF inhibitoriai, angiotenzino II receptorių antagonistai, NVNU, heparinai, imunosupresiniai preparatai, pavyzdžiui, ciklosporinas ar takrolimusas, trimetoprimas. Šių vaistinių preparatų derinys didina hiperkalemijos riziką.

*Kartu vartoti kontraindikuojama (žr. 4.3 skyrių):*

<b>Veiklioji medžiaga</b>	<b>Žinoma sąveika su vaistiniu preparatu</b>	<b>Sąveika su kitu vaistiniu preparatu</b>
Perindoprilis	Aliskirenas	TRIVERAM ir aliskireno vartojimas tuo pat metu kontraindikuojamas pacientams, sergantiems diabetu arba esant sutrikusiai inkstų funkcijai (GFG < 60 ml/min. / 1,73 m <sup>2</sup> ), nes padidėja hiperkalemijos rizika, pablogėja inkstų funkcija, padidėja sergamumas širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis bei mirštamumas nuo jų.
	Ekstrakorporinis gydymas	Ekstrakorporinio gydymo, dėl kurio kraujas sąveikauja su neigiamą krūvį turinčiais paviršiais, pavyzdžiui, dializės arba hemofiltracijos metu naudojant tam tikras didelio pralaidumo membranas (pvz., poliakrilonitrilo membranas) ar atliekant mažo tankio lipoproteinų aferezę su dekstrano sulfatu, metu gali padidėti sunkių anafilaktoidinių reakcijų rizika (žr. 4.3 skyrių). Jeigu reikia tokio gydymo, reikia apgalvotai naudoti kitokio tipo dializės membraną arba skirti kitos grupės antihipertenzinį vaistinį preparatą.
	Sakubitrilas / valsartanas	Perindoprilio negalima vartoti kartu su sakubitrilu / valsartanu, nes kartu slopinant nepriliziną ir AKF, gali padidėti angioneurozinės edemos rizika. Sakubitrilo / valsartano negalima pradėti vartoti tol, kol nepraėjo 36 valandos po paskutinės perindoprilio dozės suvartojimo. Gydymo perindopriliumi negalima pradėti tol, kol nepraėjo 36 valandos po paskutinės sakubitrilo / valsartano dozės suvartojimo (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

*Kartu vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių):*

<b>Veiklioji medžiaga</b>	<b>Žinoma sąveika su vaistiniu preparatu</b>	<b>Sąveika su kitu vaistiniu preparatu</b>
Atorvastatinas	Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai	Atorvastatiną metabolizuoja citochromas P450 3A4 (CYP3A4) ir jis yra baltymų nešiklių, pvz., kepenų apykaitos nešiklio OATP1B1, substratas. Kartu vartojant vaistinius preparatus, kurie yra CYP3A4 arba baltymų nešiklių inhibitoriai, gali padidėti atorvastatino koncentracija kraujo plazmoje ir tokiu būdu išaugti miopatijos rizika. Rizika taip pat gali padidėti, vartojant atorvastatiną kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie pasižymi potencialu sukelti miopatiją, pavyzdžiui, fibrino rūgšties dariniais ir ezetimibu (žr. 4.4 skyrių).
		Pastebėta, kad stiprūs CYP3A4 inhibitoriai reikšmingai padidina atorvastatino koncentraciją. Jei įmanoma, reikia vengti skirti stiprių CYP3A4 inhibitorių (pvz., ciklosporino, telitromicino, klaritromicino, delavirdino, stiripentolio, ketokonazolo, vorikonazolo, itrakonazolo, pozakonazolo ir ŽIV proteazių inhibitorių, įskaitant ritonavirą, lopinavirą, atazanavirą, indinavirą, darunavirą ir kt.) kartu su TRIVERAM. Tais atvejais, kai neįmanoma išvengti šių vaistinių preparatų skyrimo kartu su TRIVERAM, reikia

		apsvarstyti mažesnių atorvastatino, esančio TRIVERAM, dozių skyrimo galimybę. Rekomenduojamas tinkamas klinikinis paciento stebėjimas (žr. 1 lentelę).
Perindoprilis	Aliskirenas	Pacientams, kurie neserga cukriniu diabetu arba kuriems nėra inkstų funkcijos sutrikimo, tuo pat metu skirti gydymo TRIVERAM ir aliskirenu nerekomenduojama.
	Gydymas AKF inhibitoriumi ir angiotenzino receptorių blokatoriumi tuo pat metu	Literatūroje aprašyta, kad pacientams, kuriems yra nustatyta aterosklerozinė liga, širdies nepakankamumas arba cukrinis diabetas su terminaliniu organų pažeidimu, gydymas AKF inhibitoriais, pavyzdžiui, TRIVERAM sudėtyje esančio perindoprilio, ir angiotenzino receptorių blokatoriaus deriniu yra susijęs su didesniu hipotenzijos, sinkopės, hiperkalemijos ir inkstų funkcijos pablogėjimo (įskaitant ūminį inkstų nepakankamumą) dažniu, palyginti su vieno preparato, veikiančio renino, angiotenzino ir aldosterono sistemą, vartojimu. Dviguba blokada (t. y. AKF inhibitoriaus derinys su angiotenzino II receptoriaus antagonistu) turi būti skirta tik konkreitiems pacientams, atidžiai stebint jų inkstų funkciją, kalio koncentraciją ir kraujospūdį.
	Estramustinas	Padidėjusi šalutinių reiškinių, pvz., angioneurozinės edemos (angioedemos), rizika.
	Litis	Aprašyta, kad litį ir AKF inhibitorius vartojant tuo pačiu metu, laikinai padidėja ličio koncentracija kraujo serume ir jo toksiškumas. TRIVERAM vartoti kartu su ličiu nerekomenduojama. Jeigu tai būtina, reikėtų atidžiai stebėti ličio koncentraciją kraujo serume (žr. 4.4 skyrių).
	Kotrimoksazolas (trimetoprimas / sulfametoksazolas)	Pacientams, kurie kartu vartoja kotrimoksazolą (trimetoprimą / sulfametoksazolą), gali padidėti hiperkalemijos rizika (žr. 4.4 skyrių).
	Kalį tausojantys diuretikai (pvz., triamterenas, amiloridas, eplerenonas, spironolaktonas), kalio druskos	Žinoma, kad šie vaistai sukelia hiperkalemiją (galimai mirtiną), ypač esant inkstų funkcijos sutrikimui (sinerginis hiperkaleminis poveikis). TRIVERAM vartoti kartu su šiais preparatais nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jeigu vis dėlto šių preparatų derinys būtinas, jų reikia vartoti atsargiai ir dažnai matuoti kalio ir kreatinino koncentracijas kraujo serume.
Amlodipinas	Dantrolenas (infuzija)	Gyvūnams buvo stebimas mirtinas skilvelių virpėjimas ir širdies ir kraujagyslių kolapsas, susiję su hiperkalemija, pasireiškusia po verapamilio ir intraveninio dantroleno skyrimo. Dėl hiperkalemijos rizikos rekomenduojama vengti kartu skirti kalcio kanalų blokatorių preparatų, pavyzdžiui, TRIVERAM, pacientams, kuriems įtariama piktybinė hipertermija, ir piktybinės hipertermijos gydymo metu.
Atorvastatinas, amlodipinas	Greipfrutai ar greipfrutų sultys	Vartoti didelius kiekius greipfrutų sulčių ir atorvastatino nerekomenduojama (žr. 1 lentelę). TRIVERAM, kuriame yra amlodipino, vartoti kartu su greipfrutais ar greipfrutų sultimis nerekomenduojama, nes

---

kai kuriems pacientams dėl to gali padidėti amlodipino biologinis įsisavinimas, dėl kurio gali sustiprėti kraujo spaudimą mažinantis poveikis.

---

*Kartu vartojant būtina ypatinga priežiūra:*

<b>Veiklioji medžiaga</b>	<b>Žinoma sąveika su vaistiniu preparatu</b>	<b>Sąveika su kitu vaistiniu preparatu</b>
Atorvastatinas	Vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai	Vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriai (pvz., eritromicinas, diltiazemas, verapamilis ir flukonazolas) gali padidinti atorvastatino koncentraciją kraujo plazmoje (žr. 1 lentelę). Vartojant eritromiciną kartu su statiniais buvo pastebėta padidėjusi miopatijos rizika. Nebuvo atlikta sąveikos tyrimų, kuriais būtų vertintas amjodarono ar verapamilio poveikis atorvastatinui. Žinoma, kad ir amjodaronas, ir verapamilis slopina CYP3A4 aktyvumą ir juos skiriant kartu su atorvastatinu gali padidėti ekspozicija atorvastatinui. Todėl, pacientui vartojant vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorius kartu su atorvastatinu, reikia apsvarstyti mažesnės maksimalios atorvastatino komponento, esančio TRIVERAM sudėtyje, dozės skyrimo galimybę. Rekomenduojama stebėti klinikinę paciento būklę. Pradėjus vartoti CYP3A4 inhibitorių ar pakoregavus jo dozę rekomenduojamas atitinkamas klinikinis stebėjimas.
	CYP3A4 induktoriai	Atorvastatino skiriant kartu su citochromo P450 CYP3A4 induktoriais (pvz., efavirenu, rifampicinu, jonažolių preparatais), gali reikšmingai sumažėti atorvastatino koncentracija kraujo plazmoje (žr. 1 lentelę). Dėl dvigubo rifampicino sąveikos mechanizmo (citochromo P450 3A indukcijos ir hepatocitų apykaitos nešiklio OATP1B1 slopinimo) TRIVERAM skirti kartu su rifampicinu nerekomenduojama, kadangi pavėluotas atorvastatino skyrimas po rifampicino skyrimo buvo susijęs su reikšmingu atorvastatino koncentracijos kraujo plazmoje sumažėjimu. Rifampicino poveikis atorvastatino koncentracijai hepatocituose nežinomas ir jeigu neįmanoma išvengti šių preparatų skyrimo kartu, reikėtų atidžiai stebėti pacientus dėl preparatų veiksmingumo.
	Digoksinas	Skyrus kartotines digoksino ir 10 mg atorvastatino dozes, pastovi digoksino koncentracija pacientų kraujyje buvo šiek tiek padidėjusi (žr. 2 lentelę). Digoksino vartojantys pacientai turi būti atitinkamai stebimi.
	Ezetimibas	Vieno ezetimibo vartojimas yra susijęs su reiškiniais, susijusiais su raumenimis, įskaitant rbdomiolizę. Todėl, kartu vartojant ezetimibo ir TRIVERAM, šių reiškiniu rizika gali padidėti. Tokiems pacientams rekomenduojamas atitinkamas klinikinis stebėjimas.

<b>Veiklioji medžiaga</b>	<b>Žinoma sąveika su vaistiniu preparatu</b>	<b>Sąveika su kitu vaistiniu preparatu</b>
	Fuzido rūgštis	<p>Statinus vartojant kartu su sisteminio poveikio fuzido rūgštimi, gali padidėti miopatijos, įskaitant rabdomiolizę, rizika. Šios sąveikos mechanizmas (ar sąveika yra farmakodinaminė, ar farmakokinetinė, ar dėl abiejų procesų) nežinomas. Gauta pranešimų apie pacientams, kurie vartojo tokį derinį, pasireiškusių rabdomiolizę, įskaitant kai kuriuos mirtinus atvejus.</p> <p>Jeigu būdina gydyti sisteminio poveikio fuzido rūgštimi, TRIVERAM vartojimą reikia nutraukti visam gydymo fuzido rūgštimi laikotarpiui (žr. 4.4 skyrių).</p>
	Gemfibrozilis ir fibrino rūgšties dariniai	<p>Vienų fibratų vartojimas retais atvejais yra susijęs su reiškiniais, susijusiais su raumenimis, įskaitant rabdomiolizę (žr. 1 lentelę). Šių reiškinų rizika gali padidėti, kartu vartojant fibrino rūgšties darinius ir atorvastatiną. Jei neįmanoma išvengti šių preparatų vartojimo tuo pat metu, norint pasiekti gydomųjų tikslų, reikia skirti mažiausią TRIVERAM esančią atorvastatino dozę, ir pacientus atitinkamai stebėti (žr. 4.4 skyrių).</p>
	Baltymų nešiklių inhibitoriai	<p>Baltymų nešiklių inhibitoriai (pvz., ciklosporinas) gali padidinti sisteminę atorvastatino ekspoziciją (žr. 1 lentelę). Kepenų apykaitos nešiklių slopinimo poveikis atorvastatino koncentracijai hepatocituose nėra žinomas. Jeigu neįmanoma išvengti šių preparatų skyrimo tuo pat metu, rekomenduojamas jų dozės sumažinimas ir klinikinis veiksmingumo stebėjimas.</p>
	Varfarinas	<p>Klinikiniame tyrime, kuriame pacientams buvo ilgą laiką skiriamas varfarinas, skiriant 80 mg atorvastatino per parą kartu su varfarinu, buvo nustatytas nedidelis, maždaug 1,7 sekundės, protrombino laiko sutrumpėjimas pirmąsias 4 preparatų vartojimo dienas; rodmuo tapo normalus per 15 gydymo atorvastatinu dienų. Nors aprašyti tik labai reti kliniškai reikšmingos sąveikos su antikoaguliantais atvejai, prieš pradėdant gydymą TRIVERAM ir pakankamai dažnai gydymo preparatu pradžioje pacientams, vartojantiems kumarinų grupės antikoaguliantus, reikia nustatyti protrombino laiką, siekiant užtikrinti, kad nėra reikšmingo šio rodiklio sutrikimo. Kai užfiksuojamas stabilus protrombino laikas, rodiklį galima stebėti tokiais laiko intervalais, kurie paprastai rekomenduojami pacientams, vartojantiems kumarinų grupės antikoaguliantus. Jeigu TRIVERAM esančio atorvastatino komponento dozė yra keičiama arba nebeskiriama, turi būti atlikta ta pati procedūra. Gydymas atorvastatinu nebuvo susijęs su kraujavimu arba protrombino laiko pokyčiais antikoaguliantų nevartojantiems pacientams.</p>

<b>Veiklioji medžiaga</b>	<b>Žinoma sąveika su vaistiniu preparatu</b>	<b>Sąveika su kitu vaistiniu preparatu</b>
Perindoprilis	Vaistai nuo diabeto (insulinas, geriamieji hipoglikeminiai preparatai)	Epidemiologinių tyrimų duomenimis, kartu vartojant AKF inhibitorių ir preparatų nuo cukrinio diabeto (insulinų, geriamųjų hipoglikeminių preparatų) gali sustiprėti gliukozės koncentraciją kraujyje mažinantis poveikis. Didesnė tikimybė, kad šis fenomenas pasireikš pirmąsias kombinuoto gydymo savaites ir pacientams, kuriems yra inkstų nepakankamumas. Pirmąjį gydymo mėnesį būtina atidžiai stebėti ir kontroliuoti glikemiją.
	Baklofenas	<i>Sustiprėja antihipertenzinis poveikis. Būtina stebėti kraujospūdį ir prireikus koreguoti antihipertenzinių vaistų dozę.</i>
	Nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (NVNU), įskaitant aspiriną $\geq 3$ g per parą	AKF inhibitorių vartojant kartu su nesteroidiniais vaistiniais preparatais nuo uždegimo (acetilsalicilo rūgšties dozėmis nuo uždegimo, COX-2 inhibitoriais ir neselektyviais NVNU), gali susilpnėti jų kraujospūdį mažinantis poveikis. Kartu vartojant AKF inhibitorius ir NVNU gali padidėti inkstų funkcijos pablogėjimo rizika, įskaitant ūminio inkstų nepakankamumo galimybę, ir padidėti kalio kiekis serume, ypač tiems pacientams, kurių inkstų funkcija ir anksčiau buvo bloga. Skirti vartoti TRIVERAM kartu su NVNU reikia atsargiai, ypač senyviems pacientams. Pacientai turi gerti pakankamai skysčių, o inkstų funkciją reikia patikrinti gydymo pradžioje ir reguliariai stebėti gydymo metu.
	Racekadotrilis	Žinoma, kad AKF inhibitoriai (pvz., perindoprilis) sukelia angioneurozinę edemą (angioedemos). Ši rizika gali padidėti, vartojant kartu racekadotrilį (vaistą, kuriuo gydomas ūminis viduriavimas).
	mTOR inhibitoriai (pvz.: sirolimuzas, everolimuzas, temsirolimuzas)	Pacientams, gydomiems kartu mTOR inhibitoriais, gali būti didesnė angioneurozinės edemos (angioedemos) rizika (žr. 4.4 skyrių).
Amlodipinas	CYP3A4 inhibitoriai	Kartu su amlodipinu vartojant stiprių ar vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitorių (proteazių inhibitorių, azolinių priešgrybelinių preparatų, makrolidų, pavyzdžiui, eritromicino ar klaritromicino, verapamilio ar diltiazemo) gali reikšmingai padidėti amlodipino koncentracija kraujyje plazmoje. Kliniškai šie farmakokinetikos ypatumai gali būti ryškesni senyvo amžiaus pacientams. Taigi gali prireikti klinikinio stebėjimo ir preparato dozės koregavimo. Hipotenzijos rizikos pacientams, kurie vartoja klaritromiciną kartu su amlodipinu, padidėjimas. Rekomenduojama atidžiai stebėti pacientus, vartojančius amlodipiną kartu su klaritromicinu.

<b>Veiklioji medžiaga</b>	<b>Žinoma sąveika su vaistiniu preparatu</b>	<b>Sąveika su kitu vaistiniu preparatu</b>
	CYP3A4 induktoriai	Duomenų apie CYP3A4 induktorių poveikį amlodipinui nėra. Kartu vartojant CYP3A4 induktorių (pvz., rifampicino, paprastųjų jonažolių – <i>Hypericum perforatum</i> – preparatų) gali sumažėti amlodipino koncentracija kraujo plazmoje. Skiriant TRIVERAM kartu su CYP3A4 induktoriais, būtinas atsargumas.

*Kartu vartojant būtina tam tikra priežiūra:*

<b>Veiklioji medžiaga</b>	<b>Žinoma sąveika su vaistiniu preparatu</b>	<b>Sąveika su kitu vaistiniu preparatu</b>
Atorvastatinas	Kolchicinas	Nors nebuvo atlikta sąveikos tyrimų su atorvastatinu ir kolchicinu, vartojant atorvastatiną kartu su kolchicinu aprašyti miopatijos atvejai, todėl skirti atorvastatiną su kolchicinu reikia atsargiai.
	Kolestipolis	Atorvastatino ir jo veikliųjų metabolitų koncentracija kraujo plazmoje buvo žemesnė (maždaug 25 %), kai kolestipolis buvo skirtas kartu su atorvastatinu. Tačiau poveikis lipidams buvo didesnis tuomet, kai atorvastatinas ir kolestipolis buvo skirti kartu, palyginti su tuo, kai šie vaistiniai preparatai buvo skirti po vieną.
	Geriamieji kontraceptikai	Vartojant atorvastatiną kartu su geriamaisiais kontraceptikais padidėjo noretindrono ir etinilestradiolio koncentracija kraujo plazmoje (žr. 2 lentelę).
Perindoprilis	Gliptinai (linagliptinas, saksagliptinas, sitagliptinas, vildagliptinas)	Pacientams, gydomiems tuo pat metu ir AKF inhibitoriumi, padidėja angioedemos rizika dėl sumažėjusio dipeptidilpeptidazės IV (DPP-IV) aktyvumo veikiant gliptinams.
	Simpatomimetikai	Simpatomimetikai gali susilpninti antihipertenzinį AKF inhibitorių poveikį.
	Tricikliai antidepresantai, antipsichoziniai vaistai ir anestetikai	Kartu su AKF inhibitoriais vartojant tam tikrų anestetikų, triciklių antidepresantų ir antipsichozinių vaistų, gali pernelyg stipriai sumažėti kraujospūdis (žr. 4.4 skyrių).
	Aukso preparatai	Pacientams, kurie gydomi injekciniais aukso preparatais (natrio aurotiomalatu) ir kartu vartoja AKF inhibitorių, įskaitant perindoprilį, retais atvejais pasireiškia vazomotorinės reakcijos (simptomai: veido paraudimas, pykinimas, vėmimas ir hipotenzija).
Amlodipinas	Digoksinas, atorvastatinas arba varfarinas	Klinikinių sąveikos tyrimų duomenimis, amlodipinas nedarė įtakos atorvastatino, digoksino ar varfarino farmakokinetikai.

<b>Veiklioji medžiaga</b>	<b>Žinoma sąveika su vaistiniu preparatu</b>	<b>Sąveika su kitu vaistiniu preparatu</b>
	Takrolimuzas	Takrolimuzo, vartojamo kartu su amlodipinu, koncentracijų kraujyje padidėjimo rizika. Siekiant išvengti takrolimuzo toksinio poveikio, amlodipiną vartojant pacientams, gydomiems takrolimuzu, reikia atidžiai matuoti takrolimuzo koncentracijas kraujyje ir, jeigu reikia, keisti takrolimuzo dozę.
	Ciklosporinas	Nėra atliktų vaistų sąveikos tyrimų, vartojant ciklosporiną ir amlodipiną sveikiems savanoriams arba kitų populiacijų pacientams, išskyrus pacientus po inkstų persodinimo, kuriems buvo išmatuotos įvairiai padidėjusios mažiausiosios ciklosporino koncentracijos (vidutiniškai 0 %-40 %). Vartojant amlodipiną, reikia apgalvotai matuoti ciklosporino koncentracijas bei stebėti pacientus po inkstų persodinimo ir, prireikus, sumažinti jiems skiriamą ciklosporino dozę.
Perindoprilis, amlodipinas	Antihipertenziniai vaistai ir kraujagysles plečiantys vaistai	Šiuos vaistus vartojant kartu gali sustiprėti TRIVERAM kraujo spaudimą mažinantis poveikis. Vartojant kartu su nitroglicerinu ir kitais nitratais ar kitais kraujagysles plečiančiais vaistais, gali dar labiau sumažėti kraujo spaudimas, todėl juos reikia vartoti atsargiai.

*1 lentelė. Kartu skiriamų vaistinių preparatų poveikis atorvastatino farmakokinetikai*

<b>Kartu skiriami vaistiniai preparatai ir dozavimo režimas</b>	<b>Atorvastatinas</b>		
	<b>Dozė</b>	<b>AUC pokyčiai<sup>&amp;</sup></b>	<b>Klinikinė rekomendacija<sup>#</sup></b>
Tipranaviras 500 mg x 2 / ritonaviras 200 mg x 2, 8 dienas (nuo 14 iki 21 dienos)	40 mg 1 dieną, 10 mg 20 dieną	↑ 9,4 karto	Tais atvejais, kai atorvastatiną skirti su šiais preparatais būtina, neviršykite 10 mg atorvastatino per parą dozės. Būtinai šių pacientų klinikinis stebėjimas.
Telapreviras 750 mg kas 8 valandas, 10 dienų	20 mg vienkartinė dozė	↑ 7,9 karto	
Ciklosporinas 5,2 mg/kg per parą stabilia doze	10 mg x 1, 28 dienas	↑ 8,7 karto	
Lopinaviras 400 mg x 2 / ritonaviras 100 mg x 2, 14 dienų	20 mg x 1, 4 dienas	↑ 5,9 karto	Tais atvejais, kai atorvastatiną skirti su šiais preparatais būtina, rekomenduojamos mažesnės palaikomosios atorvastatino dozės. Jeigu skiriama atorvastatino didesnėmis kaip 20 mg dozėmis, rekomenduojamas šių pacientų klinikinis stebėjimas.
Klaritromicinas 500 mg x 2, 9 dienas	80 mg x 1, 8 dienas	↑ 4,4 karto	



<b>Kartu skiriami vaistiniai preparatai ir dozavimo režimas</b>	<b>Atorvastatinas</b>		
	<b>Dozė</b>	<b>AUC pokyčiai<sup>&amp;</sup></b>	<b>Klinikinė rekomendacija<sup>#</sup></b>
Sakvinaviras 400 mg x 2 / ritonaviras (300 mg x 2 5–7 dienomis, dozę padidinant iki 400 mg x 2 8-ą dieną), 4–18 dienomis, praėjus 30 min. nuo atorvastatino pavartojimo	40 mg x 1, 4 dienas	↑ 3,9 karto	Tais atvejais, kai atorvastatiną skirti su šiais preparatais būtina, rekomenduojamos mažesnės palaikomosios atorvastatino dozės. Jeigu skiriama atorvastatino didesnėmis kaip 40 mg dozėmis, rekomenduojamas šių pacientų klinikinis stebėjimas.
Darunaviras 300 mg x 2 / Ritonaviras 100 mg x 2, 9 dienas	10 mg x 1, 4 dienas	↑ 3,3 karto	
Itrakonazolas 200 mg x 1, 4 dienas	40 mg vienkartinė dozė	↑ 3,3 karto	
Fosamprenaviras 700 mg x 2 / ritonaviras 100 mg x 2, 14 dienų	10 mg x 1, 4 dienas	↑ 2,5 karto	
Fosamprenaviras 1400 mg x 2, 14 dienų	10 mg x 1, 4 dienas	↑ 2,3 karto	
Nelfinaviras 1250 mg x 2, 14 dienų	10 mg x 1, 28 dienas	↑ 1,7 karto ^	Specifinių rekomendacijų nėra.
Greipfrutų sultys, 240 ml x 1*	40 mg vienkartinė dozė	↑ 37 %	Nerekomenduojama vartoti didelio greipfrutų sulčių kiekio ir atorvastatino.
Diltiazemas 240 mg x 1, 28 dienas	40 mg vienkartinė dozė	↑ 51 % ^	Pradėjus vartoti diltiazemą arba pakeitus jo dozę, šiems pacientams rekomenduojamas atitinkamas klinikinis stebėjimas.
Eritromicinas 500 mg x 4, 7 dienas	10 mg vienkartinė dozė	↑ 33 % ^	Šiems pacientams rekomenduojama mažesnė maksimali dozė ir klinikinis stebėjimas.
Amlodipinas 10 mg, vienkartinė dozė	80 mg vienkartinė dozė	↑ 18 %	Specifinių rekomendacijų nėra.
Cimetidinas 300 mg x 4, 2 savaites	10 mg x 1, 4 savaites	↓ mažiau kaip 1 % ^	Specifinių rekomendacijų nėra.
Antacidų – magnio ir aliuminio hidroksidų – suspensija, 30 ml x 4, 2 savaites	10 mg x 1, 4 savaites	↓ 35 % ^	Specifinių rekomendacijų nėra.
Efavirenzas 600 mg x 1, 14 dienų	10 mg 3 dienas	↓ 41 %	Specifinių rekomendacijų nėra.
Rifampicinas 600 mg x 1, 7 dienas (abu preparatai vartojami tuo pat metu)	40 mg vienkartinė dozė	↑ 30 %	Jeigu neįmanoma išvengti abiejų preparatų skyrimo tuo pat metu, rekomenduojama atorvastatiną skirti tuo pat metu

<b>Kartu skiriami vaistiniai preparatai ir dozavimo režimas</b>	<b>Atorvastatinas</b>		
	<b>Dozė</b>	<b>AUC pokyčiai<sup>&amp;</sup></b>	<b>Klinikinė rekomendacija<sup>#</sup></b>
Rifampicinas 600 mg x 1, 5 dienas (atskiromis dozėmis)	40 mg vienkartinė dozė	↓ 80 %	metu, kaip ir rifampiciną. Būtinai kliniškas stebėjimas.
Gemfibrozilis 600 mg x 2, 7 dienas	40 mg vienkartinė dozė	↑ 35 %	Rekomenduojama mažesnė pradinė dozė ir šių pacientų kliniškas stebėjimas.
Fenofibratas 160 mg x 1, 7 dienas	40 mg vienkartinė dozė	↑ 3 %	Rekomenduojama mažesnė pradinė dozė ir šių pacientų kliniškas stebėjimas.
Bocepreviras 800 mg x 3, 7 dienas	40 mg vienkartinė dozė	↑ 2,3 karto	Šiems pacientams rekomenduojama mažesnė pradinė dozė ir kliniškas jų stebėjimas. Atorvastatino dozė, skiriant jį kartu su bocepreviru, negali viršyti 20 mg paros dozės.

Padidėjimas žymimas „↑“, sumažėjimas - „↓“

<sup>&</sup> Duomenys, pateikti kaip pokyčiai „x kartų“, atspindi paprastą proporciją tarp vaistinių preparatų derinio ir vieno atorvastatino skyrimo (pvz., 1 kartas = jokių pokyčių). Duomenys, pateikti „%“ pokyčių, atspindi procentinį skirtumą, palyginti su vienu atorvastatinu (pvz., 0 % = jokių pokyčių).

<sup>#</sup> Kliniškas reikšmingumas pateiktas 4.4 ir 4.5 skyriuose.

\* Sudėtyje yra vienas ar daugiau komponentų, kurie slopina CYP3A4 ir gali padidinti vaistinių preparatų, kuriuos metabolizuoja CYP3A4, koncentraciją kraujo plazmoje. Vienos 240 ml apimties stiklinės greipfrutų sulčių suvartojimas taip pat sumažina aktyvaus ortohidroksilinio metabolito AUC 20,4 %. Dideli greipfrutų sulčių kiekiai (daugiau kaip 1,2 l kasdien 5 dienas) padidina atorvastatino AUC 2,5 karto, taip pat padidina veikliųjų junginių (atorvastatino ir jo metabolitų) AUC.

<sup>^</sup> Bendras ekvivalentinis atorvastatino aktyvumas.

2 lentelė. Atorvastatino poveikis kartu vartojamų vaistinių preparatų farmakokinetikai

<b>Atorvastatino dozavimo režimas</b>	<b>Kartu vartojamas vaistinis preparatas</b>		
	<b>Vaistinis preparatas / dozė (mg)</b>	<b>AUC pokytis<sup>&amp;</sup></b>	<b>Klinikinė rekomendacija</b>
80 mg x 1, 10 dienų	Digoksinas, 0,25 mg x 1, 20 dienų	↑ 15 %	Digoksino vartojančius pacientus reikia atitinkamai stebėti.
40 mg x 1, 22 dienas	Geriamieji kontraceptikai x 1, 2 mėnesius - Noretindronas, 1 mg - etinilestradiolis, 35 µg	↑ 28 % ↑ 19 %	Specifinių rekomendacijų nėra.
80 mg x 1, 15 dienų	* Fenazonas, 600 mg, vienkartinė dozė	↑ 3 %	Specifinių rekomendacijų nėra.
10 mg, vienkartinė dozė	Tipranaviras 500 mg x 2 / ritonaviras 200 mg x 2, 7 dienas	Pokyčių nėra	Specifinių rekomendacijų nėra.

Atorvastatino dozavimo režimas	Kartu vartojamas vaistinis preparatas		
	Vaistinis preparatas / dozė (mg)	AUC pokytis <sup>&amp;</sup>	Klinikinė rekomendacija
10 mg x 1, 4 dienas	Fosamprenaviras 1400 mg x 2, 14 dienų	↓ 27 %	Specifinių rekomendacijų nėra.
10 mg x 1, 4 dienas	Fosamprenaviras 700 mg x 2 / ritonaviras 100 mg x 2, 14 dienų	Pokyčių nėra	Specifinių rekomendacijų nėra.

Padidėjimas žymimas „↑“, sumažėjimas - „↓“

<sup>&</sup> Duomenys, pateikti „%“ pokyčiu, atspindi procentinį skirtumą, palyginti su vienu atorvastatinu (pvz., 0 % = jokių pokyčių).

\* Kartu skiriant kartotines atorvastatino ir fenazono dozes, buvo nustatytas nedidelis arba nebuvo nustatyta jokie išmatuojamo poveikio fenazono klirensui.

#### 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

TRIVERAM draudžiama vartoti nėštumo ir žindymo laikotarpiu (žr. 4.3 skyrių).

##### Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingos moterys turi taikyti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo TRIVERAM metu (žr. 4.3 skyrių).

##### Nėštumas

###### *Atorvastatinas*

Preparato saugumas nėštumo metu nėra nustatytas. Nebuvo atlikta jokių kontroliuojamų klinikinių tyrimų su nėščiomis moterimis. Buvo gauti reti pranešimai apie įgimtas anomalijas po intrauterinės ekspozicijos HMG-CoA reduktazės inhibitoriams. Tyrimai, atlikti su gyvūnais, parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Motina gydant atorvastatinu, gali sumažėti mevalonato (cholesterolio biosintezės pirmtako) kiekis vaisiaus organizme. Aterosklerozė yra lėtinis procesas, ir įprastai nutraukus lipidų kiekį mažinančių vaistinių preparatų vartojimą nėštumo laikotarpiu poveikis ilgalaikiai rizikai, susijusiai su pirmine hipercholesterolemija, bus nedidelis.

Dėl šių priežasčių atorvastatino negalima vartoti nėščioms, planuojančioms pastoti moterims ar moterims, kurios įtaria, jog gali būti nėščios. Gydymą atorvastatinu nėštumo laikotarpiu arba kol bus patvirtinta, jog nėštumo nėra, reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

###### *Perindoprilis*

Pirmąjį nėštumo trimestrą AKF inhibitorių vartoti nerekomenduojama. Antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrus jų vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Epidemiologinių duomenų apie pirmąjį nėštumo trimestrą vartojamų AKF inhibitorių teratogeninio poveikio riziką nepakanka; tačiau negalima paneigti nedidelės rizikos. Išskyrus atvejus, kai tolesnis gydymas AKF inhibitoriais yra būtinas, pastoti planuojančioms moterims juos reikia keisti kitokiais antihipertenziniais vaistiniais preparatais, kurių vartojimo nėštumo metu saugumas ištirtas. Nustačius nėštumą, AKF inhibitorių vartojimą būtina nedelsiant nutraukti ir, jei reikia, skirti kitokį tinkamą gydymą. Žinoma, kad antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrus vartojami AKF inhibitoriai sukelia toksinį poveikį žmogaus vaisiui (inkstų funkcijos susilpnėjimą, oligohidramnioną, kaukolės kaulėjimo sulėtėjimą) ir naujagimiui (inkstų nepakankamumą, hipotenziją, hiperkalemiją) (žr. 5.3 skyrių). Jeigu AKF inhibitoriaus buvo vartota nuo antrojo nėštumo trimestro, rekomenduojama atlikti ultragarsinį inkstų funkcijos ir kaukolės tyrimą. Naujagimius, kurių motinos vartojo AKF inhibitorių, reikia atidžiai stebėti dėl hipotenzijos (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

### Amlodipinas

Ar saugu amlodipiną vartoti nėštumo metu, nenustatyta. Skiriant dideles dozes, tyrimuose su gyvūnais buvo stebimas toksinis poveikis reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

### Žindymas

#### Atorvastatinas

Nežinoma, ar atorvastatino arba jo metabolitų išsiskiria su motinos pienu. Žiurkių organizme atorvastatino ir jo veikliųjų metabolitų koncentracijos kraujo plazmoje yra panašios į susidarančias piene (žr. 5.3 skyrių). Dėl rimtų nepageidaujamų reakcijų galimybės atorvastatiną vartojančios moterys turėtų kūdikių nežindyti. Žindymo laikotarpiu atorvastatinas kontraindikuojamas (žr. 4.3 skyrių).

#### Perindoprilis

Kadangi nėra informacijos apie perindoprilio vartojimą žindymo metu, perindoprilio vartoti nerekomenduojama. Alternatyvus gydymas vaistu, geriau ištirtu dėl saugumo žindymo metu, yra tinkamesnis, ypač žindant naujagimius bei prieš laiką gimusius kūdikius.

### Amlodipinas

Nėra žinoma, ar amlodipino išsiskiria su motinos pienu.

### Vaisingumas

#### Atorvastatinas

Tyrimuose, atliktuose su gyvūnais, atorvastatinas nepasižymėjo jokių poveikiu patinų ar patelių vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

#### Perindoprilis

Nebuvo nustatyta jokie poveikio su reprodukcija susijusiam elgesiui ar vaisingumui.

### Amlodipinas

Gydant kalcio kanalų blokatoriais kai kuriems pacientams stebėti grįžtamieji spermatozoido galvutės biocheminiai pakitimai. Klinikinių duomenų, susijusių su potencialiu poveikiu vaisingumui, nepakanka. Viename tyrime su žiurkėmis buvo nustatytas šalutinis poveikis patinėliams (žr. 5.3 skyrių).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

TRIVERAM poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas.

- Atorvastatinas pasižymi nereikšmingu poveikiu gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.
- Perindoprilis nepasižymi tiesioginiu poveikiu vairuoti ir valdyti mechanizmus, tačiau kai kuriems pacientams gali pasireikšti individualios reakcijos, susijusios su žemu kraujospūdžiu, ypač gydymo pradžioje arba kartu vartojant kitų kraujospūdį mažinančių preparatų.
- Amlodipinas gali turėti nedidelį ar vidutinį poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus. Jei preparatą vartojantiems pacientams pasireiškia galvos svaigimas ar skausmas, nuovargis, išsekimas arba pykinimas, gebėjimas reaguoti gali sutrikti.

Taigi TRIVERAM vartojantiems pacientams gali būti sutrikęs gebėjimas vairuoti ar valdyti mechanizmus. Rekomenduojama imtis atsargumo priemonių, ypač gydymo TRIVERAM pradžioje.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios aprašytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant atorvastatiną, perindoprilį ir amlodipiną atskirai, yra šios: nazofaringitas, padidėjęs jautrumas, hiperglikemija, galvos skausmas, ryklės ir gerklų skausmas, kraujavimas iš nosies, vidurių užkietėjimas, pilvo pūtimas, dispepsija, pykinimas, viduriavimas, tuštinimosi pokyčiai, raumenų skausmai, sąnarių skausmai, galūnių skausmas, raumenų spazmai, sąnarių patinimas, kulkšnių patinimas, nugaros skausmas, kepenų funkcijos tyrimų pokyčiai, padidėjęs kreatinkinazės aktyvumas kraujyje, mieguistumas, galvos svaigimas, širdies plakimo pojūtis (palpitacija), paraudimas, pilvo skausmas, edema, nuovargis, parestzijos, regėjimo sutrikimas, dvejinimasis akyse, spengimas ausyse, galvos sukimasis, hipotenzija, kosulys, dusulys, vėmimas, skonio pojūčio pokyčiai (disgeuzija), bėrimas, niežulys, bendras silpnumas (astenija).

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Toliau aprašyti nepageidaujami poveikiai pastebėti gydant atorvastatino, perindoprilio ir amlodipino deriniu arba vartojant jų atskirai, ir suskirstyti naudojantis MedDRA klasifikacija pagal organų sistemas ir dažnį: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai reti ( $< 1/10000$ ) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

MedDRA Organų sistemų klasės	Nepageidaujami poveikiai	Dažnis		
		Atorvastatinas	Perindoprilis	Amlodipinas
<b>Infekcijos ir infestacijos</b>	Nazofaringitas	Dažni	-	-
	Sloga	-	Labai reti	Nedažni
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>	Trombocitopenija	Reti	Labai reti	Labai reti
	Leukopenija, neutropenija	-	Labai reti	Labai reti
	Eozinofilija	-	Nedažni*	-
	Agranulocitozė ar pancitopenija	-	Labai reti	-
	Hemolizinė anemija pacientams su įgimta G- 6PDH stoka	-	Labai reti	-
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>	Padidėjęs jautrumas	Dažni	-	Labai reti
	Anafilaksija	Labai reti	-	-
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>	Hiperglikemija	Dažni	-	Labai reti
	Hipoglikemija	Nedažni	Nedažni*	-
	Hiponatremija	-	Nedažni*	-
	Hiperkalemija, grįžtama nutraukus gydymą (žr. 4.4 skyrių)	-	Nedažni*	-
	Anoreksija	Nedažni	-	-
<b>Psichikos sutrikimai</b>	Nemiga	Nedažni	-	Nedažni
	Nuotaikos sutrikimai (įskaitant nerimą)	-	Nedažni	Nedažni
	Miego sutrikimai	-	Nedažni	-
	Depresija	-	-	Nedažni
	Nakties košmarai	Nedažni	-	-
	Sumišimo būklė	-	Labai reti	Reti
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>	Mieguistumas	-	Nedažni*	Dažni
	Galvos svaigimas	Nedažni	Dažni	Dažni
	Galvos skausmas	Dažni	Dažni	Dažni

	Drebulys	-	-	Nedažni
	Skonio pojūčio sutrikimas (disgeuzija)	Nedažni	Dažni	Nedažni
	Sinkopė	-	Nedažni*	Nedažni
	Hipestezija	Nedažni	-	Nedažni
	Parestezija	Nedažni	Dažni	Nedažni
	Hipertonija	-	-	Labai reti
	Periferinė neuropatija	Reti	-	Labai reti
	Insultas, kuris gali būti antrinis ir pasireikšti dėl didelės hipotenzijos didelės rizikos grupės pacientams (žr. 4.4 skyrių)	-	Labai reti	-
	Atminties sutrikimas (amnezija)	Nedažni	-	-
	Ekstrapiramidinis sutrikimas (ekstrapiramidinis sindromas)	-	-	Dažnis nežinomas
<b>Akių sutrikimai</b>	Regėjimo sutrikimas	Reti	Dažni	Dažni
	Dvejinimasis akyse	-	-	Dažni
	Neryškus matymas	Nedažni	-	-
<b>Ausų ir labirintų sutrikimai</b>	Spengimas ausyse	Nedažni	Dažni	Nedažni
	Galvos sukimasis	-	Dažni	-
	Klausos praradimas	Labai reti	-	-
<b>Širdies sutrikimai</b>	Miokardo infarktas, galimai antrinis dėl per didelės hipotenzijos aukštos rizikos pacientų grupėje (žr. 4.4 skyrių)	-	Labai reti	Labai reti
	Krūtinės angina (žr. 4.4 skyrių)	-	Labai reti	-
	Aritmija (įskaitant bradikardiją, skilvelinę aritmiją ir prieširdžių virpėjimą)	-	Labai reti	Nedažni
	Tachikardija	-	Nedažni*	-
	Širdies plakimo pojūtis	-	Nedažni*	Dažni
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>	Hipotenzija (ir poveikis, susijęs su hipotenzija)	-	Dažni	Nedažni
	Vaskulitas	-	Nedažni*	Labai reti
	Paraudimas	-	-	Dažni
<b>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąštos ir tarpuplaučio sutrikimai</b>	Ryklės ir gerklų skausmas	Dažni	-	-
	Kraujavimas iš nosies	Dažni	-	-
	Kosulys	-	Dažni	Nedažni
	Dusulys	-	Dažni	Dažni
	Bronchų spazmas	-	Nedažni	-
	Eozinofilinė pneumonija	-	Labai reti	-

<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>	Pykinimas	Dažni	Dažni	Dažni
	Vėmimas	Nedažni	Dažni	Nedažni
	Viršutinės ir apatinės pilvo dalių skausmas	Nedažni	Dažni	Dažni
	Virškinimo sutrikimas	Dažni	Dažni	Dažni
	Viduriavimas	Dažni	Dažni	Dažni
	Vidurių užkietėjimas	Dažni	Dažni	Dažni
	Burnos džiūvimas	-	Nedažni	Nedažni
	Pankreatitas	Nedažni	Labai reti	Labai reti
	Gastritas	-	-	Labai reti
	Dantenų hiperplazija	-	-	Labai reti
	Tuštiniimosi pokyčiai	-	-	Dažni
	Atsirūgimas	Nedažni	-	-
	Pilvo pūtimas	Dažni	-	-
<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>	Citolizinis arba cholestazinis hepatitas (žr. 4.4 skyrių)	Nedažni	Labai reti	Labai reti
	Gelta	-	-	Labai reti
	Cholestazė	Reti	-	-
	Kepenų nepakankamumas	Labai reti	-	-
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>	Išbėrimas	Nedažni	Dažni	Nedažni
	Niežulys	Nedažni	Dažni	Nedažni
	Dilgėlinė	Nedažni	Nedažni	Nedažni
	Purpura	-	-	Nedažni
	Odos spalvos pokyčiai	-	-	Nedažni
	Hiperhidrozė	-	Nedažni	Nedažni
	Egzantema	-	-	Nedažni
	Nuplikimas	Nedažni	-	Nedažni
	Angioedema (žr. 4.4 skyrių)	Reti	Nedažni	Labai reti
	Eksfoliacinis dermatitas	-	-	Labai reti
	Pemfigoidas	-	Nedažni*	-
	Žvynelinės pasunkėjimas	-	Reti*	-
	Stivenso ir Džonsono ( <i>Stevens-Johnson</i> ) sindromas	Reti	-	Labai reti
	Padidėjusio jautrumo šviesai reakcijos	-	Nedažni*	Labai reti
	Toksinė epidermio nekrolizė	Reti	-	-
Daugiaformė raudonė	Reti	Labai reti	Labai reti	
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>	Šnarių patinimas	Dažni	-	-
	Kulkšnių patinimas	-	-	Dažni
	Galūnių skausmas	Dažni	-	-
	Šnarių skausmai	Dažni	Nedažni*	Nedažni
	Raumenų spazmai	Dažni	Dažni	Dažni
	Raumenų skausmai	Dažni	Nedažni*	Nedažni
	Nugaros skausmas	Dažni	-	Nedažni
	Kaklo skausmas	Nedažni	-	-
	Raumenų nuovargis	Nedažni	-	-
	Miopatija	Reti	-	-
	Miozitas	Reti	-	-

	Rabdomiolizė	Reti	-	-
	Sausgyslių pažeidimas, kartais komplikuojamas plyšimo	Reti	-	-
	Imuninės kilmės nekrotizuojanti miopatija (žr. 4.4 skyrių)	Dažnis nežinomas	-	-
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>	Šlapinimosi sutrikimas	-	-	Nedažni
	Naktinis šlapinimasis	-	-	Nedažni
	Dažnas šlapinimasis	-	-	Nedažni
	Inkstų nepakankamumas	-	Nedažni	-
	Ūminis inkstų nepakankamumas	-	Labai reti	-
<b>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</b>	Impotencija, erekcijos sutrikimas	-	Nedažni	Nedažni
	Ginekomastija	Labai reti	-	Nedažni
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>	Silpnumas	Nedažni	Dažni	Dažni
	Nuovargis	Nedažni	-	Dažni
	Edema	-	-	Labai dažni
	Krūtinės skausmas	Nedažni	Nedažni*	Nedažni
	Skausmas	-	-	Nedažni
	Bendras negalavimas	-	Nedažni*	Nedažni
	Periferiniai pabrinkimai	Nedažni	Nedažni*	-
	Karščiavimas	Nedažni	Nedažni*	-
<b>Tyrimai</b>	Šlapalo koncentracijos kraujyje padidėjimas	-	Nedažni*	-
	Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas	-	Nedažni*	-
	Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas	-	Reti	Labai reti**
	Bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas	-	Reti	-
	Svorio didėjimas	Nedažni	-	Nedažni
	Leukocitų nustatymas šlapime	Nedažni	-	-
	Svorio mažėjimas	-	-	Nedažni
	Kepenų funkcijos tyrimų pokyčiai	Dažni	-	-
	Kreatinkinazės aktyvumo kraujyje padidėjimas	Dažni	-	-
	Hemoglobino koncentracijos ir hematokrito sumažėjimas	-	Labai reti	-
	<b>Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos</b>	Pargriuvimas	-	Nedažni*

\* Dažnis apskaičiuojamas iš klinikinių tyrimų, kuriuose stebimi spontaniniuose pranešimuose nustatyti nepageidaujami poveikiai

\*\* Daugiausiai atitinka cholestazę



Kaip ir vartojant kitus HMG-CoA reduktazės inhibitorius, pacientams, vartojantiems atorvastatiną, buvo aprašyti padidėjusio transaminazių aktyvumo kraujo serume atvejai. Įprastai šie pokyčiai buvo nedideli, laikini ir jų atveju neprireikė nutraukti gydymo. 0,8 % pacientų, vartojančių atorvastatiną, nustatyti kliniškai svarbūs (> 3 kartus viršijantys viršutinę normos ribą) transaminazių aktyvumo kraujo serume padidėjimai. Šie pokyčiai buvo susiję su vaistinio preparato doze ir visiems pacientams buvo laikini.

Klinikiniuose tyrimuose 2,5 % pacientų, vartojančių atorvastatiną, panašiai kaip ir vartojant kitų HMG-CoA reduktazės inhibitorių, buvo nustatytas daugiau kaip 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą padidėjęs kreatinkinazės (KK) kraujo serume kiekis. 0,4 % atorvastatinu gydytų pacientų šio fermento koncentracija buvo nustatyta padidėjusi daugiau kaip 10 kartų virš viršutinės normos ribos (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant kai kuriuos statinus aprašyti šie nepageidaujami reiškiniai:

- seksualinė disfunkcija;
- depresija;
- išimtiniai intersticinės plaučių ligos atvejai, ypač vaistinius preparatus vartojant ilgą laiką (žr. 4.4 skyrių);
- cukrinis diabetas: dažnis priklausys nuo rizikos veiksnių (gliukozės koncentracija kraujyje nevalgius  $\geq 5,6$  mmol/l, KMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, padidėjusi trigliceridų koncentracija, hipertenzija anamnezėje) buvimo arba nebuvimo.

Vartojant kitokius AKF inhibitorius, buvo pranešta apie sutrikusios antidiurezinio hormono sekrecijos sindromą (SAHSS). SAHSS gali būti laikomas labai reta galima komplikacija, susijusia su gydymu AKF inhibitoriais, įskaitant perindoprilį.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas, pastebėtas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas, užpildę interneto svetainėje <http://www.vvkt.lt/> esančią formą, ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT 09120 Vilnius), faksu (nemokamu fakso numeriu (8 800) 20 131), elektroniniu paštu (adresu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt)), per interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>).

## **4.9 Perdozavimas**

Nėra duomenų apie TRIVERAM perdozavimą žmonėms.

### Atorvastatinas

#### *Simptomai ir jų gydymas*

Perdozavus atorvastatino specifinio gydymo nėra. Perdozavimo atveju pacientą reikia gydyti simptomiškai ir skirti palaikomąsias priemones, jei jos reikalingos. Reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus ir stebėti KK aktyvumą kraujo serume. Dėl masyvaus atorvastatino sujungimo su kraujo plazmos baltymais hemodializė atorvastatino klirenso reikšmingai nesustiprins.

### Perindoprilis

#### *Simptomai*

AKF inhibitorių perdozavimo simptomai gali būti hipotenzija, kraujotakos šokas, elektrolitų disbalansas, inkstų funkcijos sutrikimas, hiperventiliacija, tachikardija, širdies plakimo pojūtis, bradikardija, svaigulys, nerimas ir kosulys.

#### *Gydymas*

Perdozavimo atveju rekomenduojama gydyti intravenine 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido tirpalo infuzija. Jeigu pasireiškia hipotenzija, pacientą reikia paguldyti į šoko padėtį (paguldyti ant nugaros ir pakelti kojas). Jei turima, galima gydyti angiotenzino II infuzija ir (arba) švirkšti į veną katecholaminų. Perindoprilį iš sisteminės kraujotakos galima pašalinti hemodializės būdu (žr. 4.4 skyrių). Jei bradikardija atspari skiriamam gydymui, reikia pradėti elektrinę širdies stimuliaciją. Reikia nuolat stebėti paciento gyvybinius požymius, serumo elektrolitų ir kreatinino koncentraciją.

#### Amlodipinas

Yra ribotas kiekis duomenų apie tyčinį amlodipino perdozavimą.

#### *Simptomai*

Esami duomenys rodo, kad stiprus perdozavimas gali sukelti pernelyg didelį periferinių kraujagyslių išsiplėtimą ir galimai refleksinę tachikardiją. Buvo gauta pranešimų apie žymią ir galimai pailgėjusią sisteminę hipotenziją net iki šoko bei įskaitant šoką, pasibaigusį mirtimi.

#### *Gydymas*

Kliniškai reikšminga hipotenzija, susijusi su amlodipino perdozavimu, rodo aktyvaus širdies ir kraujagyslių veiklos palaikymo poreikį, įskaitant dažną širdies ir kvėpavimo funkcijos stebėjimą, galūnių pakėlimą į viršų bei būtinybę atkreipti dėmesį į cirkuliuojančių skysčių tūrį bei šlapimo išsiskyrimą. Kraujagysles sutraukiantis preparatas, jeigu nėra tokio preparato vartojimo kontraindikacijų, gali padėti atkurti kraujagyslių tonusą ir kraujo spaudimą. Į veną vartojamas kalcio gliukonatas gali padėti panaikinti kalcio kanalų blokados reiškinius. Kai kuriais atvejais gali būti naudinga išplauti skrandį. Sveikiems savanoriams aktyvintosios anglies pavartojimas praėjus 2 valandoms po 10 mg amlodipino pavartojimo rodė amlodipino absorbcijos greičio sumažėjimą. Nepanašu, kad dializė būtų kiek nors naudinga, nes amlodipinas stipriai jungiasi prie kraujo plazmos baltymų.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – lipidus veikiantys preparatai, HMG-CoA reduktazės inhibitoriai, kiti deriniai, ATC kodas – C10BX11.

#### Veikimo mechanizmas

#### Atorvastatinas

Atorvastatinas yra selektyvus, konkurencinis HMG-CoA reduktazės inhibitorius, greitį ribojantis fermentas, atsakingas už 3-hidroksi-3metil-glutaril-kofermento A pavertimą mevalonatu – sterolių, įskaitant cholesterolį, pirmtaku. Trigliceridai ir cholesterolis kepenyse įjungiami į labai mažo tankio lipoproteinus (LMTL) ir patenka į kraujo plazmą, o per ją – į periferinius audinius. Mažo tankio lipoproteinai (MTL) sudaromi iš LMTL ir katabolizuojami daugiausiai per receptorių, turintį didelį afinitetą MTL (MTL receptorių).

#### Perindoprilis

Perindoprilis yra fermento, angiotenziną I verčiančio angiotenzinu II (angiotenziną konvertuojančio fermento AKF), inhibitorius. Konvertuojantis fermentas, arba kinazė, yra egzopeptidazė, dėl kurios angiotenzinas I virsta vazokonstriktiniu angiotenzinu II, taip pat vazodilatatorius bradikininas suyra į neaktyvų heptapeptidą. Dėl AKF slopinimo kraujo plazmoje sumažėja angiotenzino II, dėl to padidėja plazmos renino aktyvumas (slopinant neigiamą renino atsipalaidavimo grįžtamąjį ryšį) ir sumažėja aldosterono išskyrimas. Kadangi AKF inaktyvina bradikininą, dėl AKF slopinimo taip pat padidėja cirkuliuojančių bei vietinių kalikreino ir kininų sistemų aktyvumas (taip pat dėl to aktyvinama prostaglandinų sistema). Gali būti, kad šis mechanizmas prisideda prie kraujospūdį mažinančio AKF inhibitorių poveikio ir yra iš dalies atsakingas už kai kuriuos AKF inhibitorių nepageidaujamo poveikio reiškinius (pvz., kosulį).

Perindoprilis veikia per savo veiklųjį metabolitą perindoprilatą. Kiti metabolitai *in vitro* AKF aktyvumo neslopina.

### Amlodipinas

Amlodipinas yra dihidropiridino grupės kalcio jonų įtekėjimo inhibitorius (lėtųjų kanalų blokatorius arba kalcio jonų antagonistas) ir slopina transmembraninį kalcio jonų įtekėjimą širdies ir kraujagyslių lygiuosiuose raumenyse.

### Farmakodinaminis poveikis

#### Atorvastatinas

Atorvastatinas mažina cholesterolio koncentraciją kraujo plazmoje ir lipoproteinų koncentraciją kraujo serume, slopindamas HMG-CoA reduktazę, dėl to – cholesterolio biosintezę kepenyse ir didindamas kepenų MTL receptorių skaičių ant ląstelių paviršiaus, taip stiprindamas MTL apykaitą ir katabolizmą. Atorvastatinas sumažina MTL gamybą ir MTL dalelių skaičių. Atorvastatinas giliai ir ilgam laikui padidina MTL receptorių aktyvumą, kartu pasižymi palankiu poveikiu cirkuliuojančių MTL dalelių kokybei. Atorvastatinas yra veiksmingas, mažinant pacientų, sergančių homozigotiniu būdu paveldimą šeimine hipercholesterolemija, MTL-C – tai yra veikia tą populiaciją, kuri įprastai nereaguoja į lipidų koncentraciją mažinančių vaistinių preparatų veikimą.

#### Perindoprilis

##### Hipertenzija

Perindoprilis yra aktyvus esant bet kokio laipsnio hipertenzijai: lengvai, vidutinei, sunkiai; stebimas sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio sumažėjimas tiek pacientui gulint aukštiekninkam, tiek stovint. Perindoprilis mažina periferinių kraujagyslių pasipriešinimą, dėl to sumažėja kraujospūdis. Kaip pasekmė sustiprėja periferinė kraujotaka be poveikio širdies susitraukimų dažniui.

Paprastai sustiprėja inkstų kraujotaka, o glomerulų filtracijos greitis (GFG) išlieka nepakitęs.

##### Širdies nepakankamumas

Perindoprilis mažina širdies darbą, mažindamas prieškrūvį ir pokrūvį.

### Amlodipinas

Antihipertenzinio amlodipino veikimo mechanizmas pasireiškia per tiesioginį atpalaiduojamąjį poveikį kraujagyslių lygiesiems raumenims. Tikslus mechanizmas, kaip amlodipinas sušvelnina anginos simptomus, nėra tiksliai apibrėžtas, tačiau amlodipinas sumažina bendrą išemiją šiais dviem būdais:

- 1) amlodipinas išplečia periferines arterioles ir taip sumažina bendrą periferinį pasipriešinimą (pokrūvį), prieš kurį dirba širdis. Kadangi širdies susitraukimų dažnis išlieka stabilus, dėl tokio širdies nukrovimo sumažėja miokardo energijos suvartojimas ir deguonies poreikis;
- 2) tikriausiai dar amlodipinas išplečia pagrindines vainikines arterijas ir vainikines arterioles tiek normaliose, tiek išeminėse srityse. Dėl šio išplėtimo padidėja deguonies pristatymas į miokardą

pacientams, kuriems yra vainikinių arterijų spazmas (Princmetalo (*Prinzmetal*), arba angiospazminė, angina).

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

TRIVERAM poveikis sergamumui ir mirštamumui tirtas nebuvo.

#### Atorvastatinas

Dozės atsako tyrime buvo nustatyta, kad atorvastatinas sumažino bendro cholesterolio koncentraciją (30–46 %), MTL cholesterolio (41–61 %), apolipoproteino B (34–50 %) ir trigliceridų (14–33 %) koncentraciją, o DTL cholesterolio ir apolipoproteino A1 koncentraciją nepastoviai padidino. Šie rezultatai pastoviai nustatomi pacientų, sergančių heterozigotine šeimine hipercholesterolemija, nešeiminėmis hipercholesterolemijos formomis ir mišria hiperlipidemija, įskaitant pacientus, sergančius nuo insulino nepriklausomu cukriniu diabetu, organizme.

Įrodyta, kad bendro cholesterolio, MTL cholesterolio ir apolipoproteino B koncentracijos sumažinimas sumažina širdies ir kraujagyslių ligų bei mirštamumo nuo šios sistemos ligų riziką.

#### *Homozigotinė šeiminė hipercholesterolemija*

Į daugiacentrį 8 savaičių trukmės atvirą vilties vaistinių preparatų naudojimo tyrimą, kuriame buvo galima pasirinkti įvairios trukmės pratęsimo fazę, buvo atrinkti 335 pacientai, iš kurių 89 sirgo homozigotine šeimine hipercholesterolemija. Iš šių 89 pacientų MTL cholesterolio procentinio sumažėjimo vidurkis sudarė maždaug 20 %. Atorvastatino buvo skiriama dozėmis iki 80 mg per parą.

#### *Širdies ir kraujagyslių ligų prevencija*

ASCOT (angl. *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*, Anglų ir skandinavų širdies ligų išeičių tyrimas) yra tarptautinis atsitiktinės atrankos tyrimas, kurio modelis – 2 x 2 veiksniai. ASCOT skirtas palyginti dviejų antihipertenzinių gydymo režimų poveikį 19 257 pacientams (ASCOT-BPLA, angl. *Blood Pressure Lowering Arm*, Kraujospūdžio mažinimo grupė) ir papildomo atorvastatino 10 mg skyrimo poveikį, palyginti su placebo, 10 305 pacientams (ASCOT-LLA, angl. *Lipid Lowering Arm*, Lipidų mažinimo grupė), nemirtiniams ir mirtiniams vainikinių širdies kraujagyslių sutrikimams. Šis atorvastatino poveikis mirtiniams ir nemirtiniams vainikinių širdies kraujagyslių sutrikimams buvo tiriamas 40–79 m. amžiaus pacientams, kuriems nėra buvę miokardo infarkto ar nebuvo taikytas anginos gydymas, bendro cholesterolio koncentracijai esant  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Visi pacientai turėjo mažiausiai 3 iš anksto apibrėžtus rizikos veiksnius: buvo vyrai, amžius  $\geq 55$  m., rūkė, sirgo diabetu, pirmos eilės giminaičiui buvo KŠL, bendro cholesterolio santykis su DTL cholesteroliu  $> 6$ , periferinių kraujagyslių liga, kairiojo skilvelio hipertrofija, anksčiau buvęs smegenų kraujotakos sutrikimas, specifiniai EKG pokyčiai, proteinurija ar albuminurija.

Pacientams buvo skiriamas antihipertenzinis gydymas amlodipinu arba atenololiu. Norint pasiekti kraujospūdžio kontrolę ( $< 140/90$  mmHg diabetu nesergantiems pacientams,  $< 130/80$  mmHg sergantiesiems diabetu), amlodipinu gydomiems pacientams galėjo būti pridėta perindoprilio, atenololiu gydomiems pacientams galėjo būti pridėta bendroflumetiazido.

Pacientams buvo skirtas antihipertenzinis gydymas (amlodipinu arba atenololiu) ir atorvastatinas 10 mg kasdien (n = 5 168) arba placebo (n = 5 137).

Atorvastatino ir amlodipino derinys reikšmingai sumažino pagrindinį vertinimo kriterijų – mirtinus vainikinių širdies kraujagyslių sutrikimus ir nemirtinus miokardo infarkto atvejus – 53 % (95 % pasikliaujamasis intervalas CI [0,31; 0,69], p < 0,0001), palyginti su placebo ir amlodipino grupe, ir 39 % (95 % pasikliaujamasis intervalas CI [0,08; 0,59], p < 0,016), palyginti su atorvastatino ir atenololio grupe.

Pacientams iš ASCOT-LLA pogrupio, kuris buvo apibrėžtas vėlesnės analizės metu, gydytų tuo pat metu atorvastatinu, perindoprilium ir amlodipinu (n = 1 814), mirtinų vainikinių kraujagyslių sutrikimų ir nemirtinų miokardo infarkto atvejų sumažėjo 38 % (95 % pasikliaujamasis intervalas CI [0,36; 1,08], palyginti su gydytaisiais atorvastatinu, atenololiu ir bendroflumetiazidu (n = 1 978). Bendras širdies ir kraujagyslių sutrikimų ir procedūrų skaičius reikšmingai sumažėjo – 24 % (95 % pasikliaujamasis intervalas CI [0,59; 0,97]), bendras vainikinių kraujagyslių sutrikimų skaičius sumažėjo 31 % (95 % pasikliaujamasis intervalas CI [0,48; 1,00]), reikšmingai – 50 % – sumažėjo mirtinų ir nemirtinų insulto atvejų skaičius (95 % pasikliaujamasis intervalas CI [0,29; 0,86]), 39 % sumažėjo sudėtinis nemirtinų miokardo infarktų, mirtinų vainikinių kraujagyslių sutrikimų ir vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacijos procedūrų vertinimo kriterijus (95 % pasikliaujamasis intervalas CI [0,38; 0,97]), 42 % sumažėjo sudėtinis mirštamumo nuo širdies ir kraujagyslių sutrikimų, miokardo infarkto ir insulto vertinimo kriterijus (95 % pasikliaujamasis intervalas CI [0,40; 0,85]).

### Perindoprilis

#### Hipertenzija

Didžiausias kraujospūdį mažinantis poveikis pasireiškia praėjus 4–6 valandoms po vienkartinės dozės suvartojimo ir išlieka mažiausiai 24 valandas: mažiausia koncentracija sudaro apie 87–100 % didžiausios. Kraujospūdis sumažėja greitai. Pacientams, kurie reaguoja į gydymą šiuo preparatu, kraujospūdis tampa normalus per mėnesį ir toks išlieka be tachifilaksijos atsiradimo.

Gydymo nutraukimas atkryčio nesukelia.

Perindoprilis sumažina kairiojo skilvelio hipertrofiją.

Žmogaus organizme perindoprilis pasižymi kraujagyslių plečiamosiomis savybėmis. Jis pagerina didžiųjų arterijų elastingumą ir sumažina mažųjų arterijų vidurinio dangalo ir spindžio proporciją.

Vartojant kartu su tiazidiniiais diuretikais sukuriamas sinerginis suminis poveikis. AKF inhibitoriaus ir tiazido derinys taip pat sumažina hipokalemijos riziką, kurią sukelia gydymas diuretikais.

#### *Pacientai, sergantys stabilia vainikinių arterijų liga*

EUROPA tyrimas buvo daugiacentris, tarptautinis, atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas kliniškinis tyrimas, kuris tęsėsi 4 metus.

12 218 vyresnių kaip 18 metų pacientų atsitiktinės atrankos būdu buvo gydomi 8 mg perindoprilio tert-butilaminu (kuris atitinka 10 mg perindoprilio arginino) (n = 6 110) arba gavo placebo (n = 6 108). Tiriamiesiems buvo vainikinių arterijų ligos simptomų, nesant klinikinių širdies nepakankamumo požymių. Iš viso 90 % pacientų anksčiau buvo patyrę miokardo infarktą ir (arba) anksčiau jiems buvo atlikta vainikinių arterijų revaskuliarizacija. Dauguma pacientų tiriamąjį preparatą gavo šalia jau vartojamų vaistinių preparatų, įskaitant trombocitų inhibitorius, lipidų kiekį mažinančius preparatus ir beta blokatorius.

Pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo sudėtinis mirštamumo nuo širdies ir kraujagyslių ligų, nemirtino miokardo infarkto ir (arba) širdies sustojimo (po kurio pacientas sėkmingai atgaivintas) kriterijus. Gydymas 8 mg perindoprilio tert-butilamino (atitinkančio 10 mg perindoprilio arginino) viena kartą per parą reikšmingai absoliučiai sumažino pagrindinį vertinimo kriterijų 1,9 % (santykinės rizikos sumažinimas 20 %, 95 % pasikliaujamasis intervalas CI [9,4; 28,6] – p < 0,001).

Pacientams, kurie anksčiau buvo patyrę miokardo infarktą ir (arba) kuriems buvo atlikta revaskuliarizacija, buvo pastebėtas pagrindinio vertinimo kriterijaus absoliutus sumažėjimas 2,2 %, palyginti su placebo, – tai atitinka santykinės rizikos sumažinimą 22,4 % (95 % pasikliaujamasis intervalas CI [12,0; 31,6] – p < 0,001).

#### *Kita: dviguba renino, angiotenzino ir aldosterono sistemos (RAAS) blokada*

Dviejuose dideliuose, atsitiktinės atrankos, kontroliuojamuose tyrimuose (ONTARGET, angl. *ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*, Tebesitęsiantis vieno

telmisartano ir telmisartano kartu su ramipriliu skyrimo bendrojo vertinimo kriterijaus tyrimas) ir VA NEPHRON-D (angl. *The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*, Diabetu sergančių veteranų nefropatijos tyrimas) buvo tiriamas AKF inhibitoriaus ir angiotenzino II receptorių blokatoriaus derinio skyrimas.

ONTARGET tyrime dalyvavo pacientai, anksčiau sirgę širdies ir kraujagyslių ar smegenų kraujagyslių liga arba sergantys II tipo cukriniu diabetu, esant terminaliniam organų pažeidimui. VA NEPHRON-D – tai tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys II tipo cukriniu diabetu ir diabetine nefropatija.

Šie tyrimai neparodė, kad būtų reikšmingas palankus poveikis inkstų ir (arba) širdies ir kraujagyslių sistemos veiklai bei mirštamumui nuo šių sistemų patologijos, tačiau buvo nustatyta didesnė hiperkalemijos, ūminio inkstų pažeidimo ir (arba) hipotenzijos rizika, palyginti su gydymu vienu preparatu. Atsižvelgiant į panašias farmakodinamines savybes, šie rezultatai taip pat gali būti taikomi kitiems AKF inhibitoriams bei angiotenzino II receptorių blokatoriams.

Todėl AKF inhibitorių ir angiotenzino II blokatorių negalima skirti tuo pat metu pacientams, sergantiems diabetine nefropatija.

*ALTITUDE* (angl. *Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints*; Aliskireno taikymo, esant II tipo diabetui, atsižvelgiant į širdies ir kraujagyslių sistemos bei inkstų ligos vertinimo kriterijus, tyrimas) – tai tyrimas, skirtas įvertinti aliskireno skyrimo kartu su standartiniu gydymu AKF inhibitoriumi arba angiotenzino II receptorių blokatoriumi pacientams, sergantiems II tipo cukriniu diabetu ir lėtine inkstų liga, širdies ir kraujagyslių sistemos liga arba abiem ligomis, naudą. Tyrimas buvo anksti baigtas dėl didesnės nepageidaujamų pasekmių rizikos. Mirties nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų bei insulto atvejai buvo gerokai dažnesni tarp pacientų, gydytų aliskirenu, palyginti su placebo grupe, ir nepageidaujami reiškiniai bei rimti aktualūs nepageidaujami reiškiniai (hiperkalemija, hipotenzija ir inkstų funkcijos sutrikimas) dažniau buvo aprašyti tarp pacientų, kuriems taikytas gydymas aliskirenu, palyginti su placebo gavusių pacientų grupe.

### Amlodipinas

Pacientams, sergantiems hipertenzija, amlodipino vartojimas vieną kartą per parą kliniškai reikšmingai sumažina kraujospūdį tiek gulint aukštiekninkiams, tiek vertikaloje pozicijoje 24 valandų intervalu. Dėl lėtos veikimo pradžios amlodipino vartojimui nėra būdinga ūminė hipotenzija.

Pacientams, sergantiems angina, amlodipino vartojimas vieną kartą per parą padidina bendrą fizinio krūvio laiką, laiką iki anginos pradžios ir laiką iki ST segmento nusileidimo 1 mm, sumažina anginos priepuolių dažnį, reikia mažiau vartoti gliceriltrinitrato tablečių.

Amlodipinas nėra susijęs su jokiais nepageidaujamais poveikiais medžiagų apykaitai ar lipidų pokyčiais kraujo plazmoje. Jį gali vartoti pacientai, sergantys astma, diabetu ir podagra.

### *Skyrimas pacientams, sergantiems vainikinių arterijų liga (VAL)*

Amlodipino veiksmingumas, siekiant išvengti klinikinių reiškinių tarp pacientų, sergančių vainikinių arterijų liga (VAL), buvo tiriamas nepriklausomame, daugiacentriame, atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 1997 pacientai, – CAMELOT (angl. *Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*; Amlodipino ir enalaprilio palyginimas, siekiant apriboti trombozių atsiradimą). Iš šių pacientų 2 metus šalia standartinio gydymo statiniais, beta blokatoriais, diuretikais ir aspirinu 663 buvo gydomi amlodipinu 5–10 mg, 673 pacientai buvo gydomi enalapriliu 10–20 mg ir 655 pacientai gavo placebo. Pagrindiniai veiksmingumo rezultatai pateikti toliau esančioje lentelėje. Rezultatai rodo, kad gydymas amlodipinu buvo susijęs su mažesniu hospitalizacijos dėl anginos ir revaskuliarizacijos procedūrų skaičiumi tarp pacientų, sergančių VAL.

## CAMELOT reikšmingų klinikinių pasekmių dažnis

Išeitys	<u>Širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų dažnis, Nr. (%)</u>			<u>Amlodipinas ir placebo</u>	
	Amlodipinas	Placebas	Enalaprilis	Rizikos santykis (95% pasikliaujamasis intervalas CI)	p vertė
<u>Pagrindinis vertinimo kriterijus</u>					
Nepageidaujami širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniai	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54–0,88)	0,003
<u>Atskiri komponentai</u>					
Vainikinių kraujagyslių revaskuliarizacija	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54–0,98)	0,03
Hospitalizacija dėl anginos	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41–0,82)	0,002
Nemirtinas MI	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37–1,46)	0,37
Insultas arba PSIP	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19–1,32)	0,15
Mirtis nuo širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimų	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48–12,7)	0,27
Hospitalizacija dėl stazinio ŠN	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14–2,47)	0,46
Atgaivinimas po širdies sustojimo	0	4 (0,6)	1 (0,1)	netaikoma	0,04
Naujai prasidėjusi periferinių kraujagyslių liga	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50–13,4)	0,24

Santrumpos: ŠN = širdies nepakankamumas; MI = miokardo infarktas; PSIP = praeinantysis smegenų išemijos priepuolis

### *Preparato taikymas pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu*

Hemodinamikos tyrimai ir krūviu paremti kontroliuojami klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys II–IV klasės pagal NYHA širdies nepakankamumu, parodė, kad, vartojant amlodipiną, pacientų klinikinė būklė nepablogėjo, vertinant fizinio krūvio toleravimą, kairiojo skilvelio išvaymo frakciją ir klinikinę simptomatiką.

Placebu kontroliuojamas tyrimas (PRAISE), kuriame tirti pacientai, sergantys III–IV klasės pagal NYHA širdies nepakankamumu, gydyti digoksinu, diuretikais ir AKF inhibitoriais, parodė, kad gydymas amlodipinu nepadidino mirštamumo arba kombinuoto mirštamumo bei sergamumo širdies nepakankamumu rizikos.

Ilgalaikiame, placebo kontroliuojamame tyrime (PRAISE-2), kuriame buvo stebimi amlodipinu gydyti pacientai, sergantys III–IV klasės pagal NYHA širdies nepakankamumu be klinikinių simptomų arba objektyvių duomenų, kurie leistų įtarti arba patvirtinti esant išeminę ligą, vartojantys stabilias AKF

inhibitorių, digitalio ir diuretikų dozes, amlodipinas neturėjo jokio poveikio bendram mirštamumui nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų. Toje pačioje populiacijoje amlodipino vartojimas buvo susijęs su dažnesniais pranešimais apie plaučių edemą.

#### *Tyrimas, kuriame taikytas gydymas širdies infarkto prevencijai (ALLHAT)*

Buvo atliktas ALLHAT (angl. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*); Tyrimas, kuriame taikytas kraujospūdį ir lipidų kiekį mažinamasis gydymas, siekiant išvengti širdies infarkto) tyrimas – atsitiktinės atrankos, dvigubai koduotas, sergamumo ir mirštamumo vertinimo tyrimas, kuriame lyginti naujesni gydymo metodai: gydymas amlodipinu 2,5–10 mg/d. (kalcio kanalų blokatoriumi) arba lizinopriiliu 10–40 mg/d. (AKF inhibitoriumi) kaip pirmojo pasirinkimo vaistiniais preparatais, kartu skiriant tiazidinių diuretikų, chlortalidono 12,5–25 mg/d. lengvos ar vidutinio sunkumo hipertenzijos atvejais.

Iš viso atsitiktiniu būdu buvo atrinkti 33 357 pacientai, sergantys hipertenzija, 55 m. amžiaus ar vyresni. Jie buvo stebėti vidutiniškai 4,9 metų. Pacientai turėjo mažiausiai vieną papildomą KŠL rizikos veiksnį, įskaitant ankstesnį miokardo infarktą ar insultą (> 6 mėnesiai iki atrankos į tyrimą), kitą dokumentuotą aterosklerozinę širdies ir kraujagyslių sistemos ligą (iš viso 51,5 %), II tipo diabetą (36,1 %), DTL cholesterolis < 35 mg/dl (11,6 %), kairiojo skilvelio hipertrofiją, diagnozuotą atlikus elektrokardiogramą arba echokardiografiją (20,9 %), rūkė cigaretes (21,9 %).

Pagrindinis vertinimo kriterijus buvo sudėtinis: mirtina KŠL arba nemirtinas miokardo infarktas. Nebuvo reikšmingo skirtumo, vertinant pagrindinį vertinimo kriterijų, tarp pacientų, gydytų amlodipinu, ir pacientų, gydytų chlortalidonu: santykinė rizika 0,98, 95 % pasikliaujamasis intervalas CI (0,90–1,07)  $p = 0,65$ . Tarp antrinių vertinimo kriterijų širdies nepakankamumo dažnis (sudėtinio kombinuoto širdies ir kraujagyslių sistemos vertinimo kriterijaus komponentas) buvo reikšmingai didesnis pacientų, gydytų amlodipinu, grupėje, palyginti su gydytų chlortalidonu grupe (10,2 % ir 7,7 %, santykinė rizika 1,38, 95 % pasikliaujamasis intervalas [1,25–1,52]  $p < 0,001$ ). Nebuvo reikšmingo skirtumo, vertinant mirštamumą dėl visų priežasčių, tarp pacientų, gydytų amlodipinu, ir pacientų, gydytų chlortalidonu (santykinė rizika 0,96, 95 % pasikliaujamasis intervalas CI [0,89–1,02]  $p = 0,20$ ).

#### Vaikų populiacija

Duomenų apie TRIVERAM skyrimą vaikams nėra.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti TRIVERAM tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis, gydant išeminių vainikinių arterijų sutrikimus, hipertenziją ir padidėjusią cholesterolio koncentraciją (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Vaistų sąveikos tyrime, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, jiems vartojant 40 mg atorvastatino, 10 mg perindoprilio arginino ir 10 mg amlodipino tuo pat metu, atorvastatino AUC padidėjo 23 %. Šis pokytis nebuvo reikšmingas kliniškai. Maksimali perindoprilio koncentracija padidėjo maždaug 19 %, tačiau perindoprilato, veikliojo metabolito, farmakokinetika paveikta nebuvo. Amlodipino, vartojamo kartu su atorvastatinu ir perindopriiliu, absorbcijos greitis ir apimtis reikšmingai nesiskyrė nuo vieno amlodipino absorbcijos greičio ir apimties.

#### Atorvastatinas

##### Absorbcija

Išgėrus atorvastatinas greitai absorbuojamas. Maksimali koncentracija kraujo plazmoje ( $C_{max}$ ) susidaro per 1–2 valandas. Absorbcijos apimtis padidėja proporcingai atorvastatino dozei. Išgėrus atorvastatino plėvele dengtų tablečių, jų biologinis įsisavinamumas atitinka 95–99 % geriamojo atorvastatino tirpalo biologinio įsisavinamumo. Absolūtus atorvastatino biologinis įsisavinamumas sudaro maždaug 12 %,



sisteminis HMG-CoA reduktazės inhibicinio aktyvumo įsisavinamumas yra maždaug 30 %. Mažas sisteminis įsisavinamumas aiškinamas klirensu virškinimo trakto gleivinėje ir (arba) pirmojo praėjimo per kepenis metabolizmu.

#### Pasiskirstymas

Atorvastatino pasiskirstymo tūrio vidurkis yra maždaug 381 l.  $\geq 98$  % atorvastatino yra susijungę su plazmos baltymais.

#### Biotransformacija

Atorvastatiną citochromas P450 3A4 metabolizuoja iki orto- ir parahidroksilintų darinių ir įvairių beta oksiduotų produktų. Šalia kitų būdų, šie produktai toliau yra metabolizuojami gliukuronizacijos būdu. *In vitro* orto- ir parahidroksilintų metabolitų sukeliamas HMG-CoA reduktazės slopinimas atitinka atorvastatino sukeltą slopinimą. Maždaug 70 % cirkuliuojančio HMG-CoA reduktazės inhibicinio poveikio priklauso nuo veikliųjų metabolitų.

#### Eliminacija

Atorvastatinas daugiausia eliminuojamas su tulžimi, po kepenų ir (arba) ekstrahepatinio metabolizmo. Tačiau nepanašu, kad atorvastatinas pasižymėtų reikšminga enterohepatine recirkuliacija. Atorvastatino pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikotarpio vidurkis žmogaus organizme sudaro maždaug 14 valandų. HMG-CoA reduktazės inhibicinio aktyvumo pusinės eliminacijos laikotarpis yra maždaug 20–30 valandų dėl veikliųjų metabolitų įtakos.

#### Ypatingos populiacijos

##### *Senyvi pacientai*

Atorvastatino ir jo veikliųjų metabolitų koncentracija senyvų sveikų asmenų kraujo plazmoje yra didesnė nei jaunų suaugusiųjų organizme, tuo pat metu poveikis lipidams senyviems ir jauniems pacientams yra panašus.

##### *Lytis*

Atorvastatino ir jo veikliųjų metabolitų koncentracija moterų organizme skiriasi nuo koncentracijos vyrų organizme (moterų organizme: maždaug 20 % didesnė  $C_{max}$  ir maždaug 10 % mažesnis AUC). Šie skirtumai nėra reikšmingi kliniškai, kliniškai reikšmingų poveikio lipidams skirtumų tarp vyrų ir moterų nėra.

##### *Inkstų nepakankamumas*

Inkstų liga neturi įtakos atorvastatino ir jo veikliųjų metabolitų koncentracijai kraujo plazmoje ar poveikiui lipidams.

##### *Kepenų nepakankamumas*

Atorvastatino ir jo veikliųjų metabolitų koncentracija kraujo plazmoje reikšmingai padidėja ( $C_{max}$  – maždaug 16 kartų, AUC – maždaug 11 kartų) pacientams, sergantiems lėtine alkoholine kepenų liga (Child-Pugh B).

##### *SLOC1B1 polimorfizmas*

Visi HMG-CoA reduktazės inhibitoriai, įskaitant atorvastatiną, veikia kepenų apykaitą, įskaitant ir OATP1B1 nešiklį. Pacientams su SLOC1B1 polimorfizmu yra padidėjusios atorvastatino ekspozicijos rizika, o dėl padidėjusios atorvastatino ekspozicijos gali padidėti rabdomiolizės rizika (žr. 4.4 skyrių). Geno, koduojančio OATP1B1, polimorfizmas (SLCO1B1 c.521CC) yra susijęs su 2,4 karto didesne atorvastatino ekspozicija (AUC), palyginti su asmenimis, kurie neturi šio genotipo varianto (c.521TT). Šiems pacientams taip pat galima genetiškai sutrikusi atorvastatino apykaita kepenyse. Galimos pasekmės veiksmingumui nežinomos.

## Perindoprilis

### Absorbcija

Išgerto perindoprilio rezorbcija yra greita, ir didžiausia koncentracija pasiekama per 1 valandą. Perindoprilio pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas yra 1 valanda.

### Biotransformacija

Perindoprilis yra vaisto pirmtakas. 27 % suvartotos perindoprilio dozės pasiekia kraujotaką kaip veiklusis metabolitas perindoprilatas. Be veikliojo perindoprilato, dar susidaro penki metabolitai, visi jie neaktyvūs. Didžiausia perindoprilato koncentracija kraujo plazmoje pasiekama per 3–4 valandas. Kadangi maistas sumažina perindoprilio virimą perindoprilatu, tai yra biologinį įsisavinimą, perindoprilio argininą reikėtų vartoti išgeriant vieną kartą per parą, rytais, prieš valgi.

### Tiesinis ir netiesinis pobūdis

Tarp perindoprilio dozės ir jo kiekio kraujo plazmoje yra tiesinė priklausomybė.

### Pasiskirstymas

Nesurištojo perindoprilato pasiskirstymo tūris yra maždaug 0,2 l/kg. Su plazmos baltymais susijungia 20 % perindoprilato, daugiausia su angiotenziną konvertuojančiu fermentu, bet surišimas priklauso nuo koncentracijos.

### Eliminacija

Perindoprilatas pašalinama su šlapimu. Jo nesurištosios frakcijos galutinis pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 17 valandų, stabili koncentracija išlieka 4 paras.

### Ypatingos populiacijos

#### Senyvi pacientai

Perindoprilato eliminacija senyvų žmonių organizme yra susilpnėjusi, taip pat pacientų, sergančių širdies ar inkstų nepakankamumu, organizme.

#### Sutrikusi inkstų funkcija

Esant inkstų nepakankamumui, pageidautina koreguoti vaistinio preparato dozę, atsižvelgiant į nepakankamumo laipsnį (kreatinino klirensą).

Perindoprilato klirensas dializuojant yra lygus 70 ml/min.

#### Pacientai, sergantys ciroze

Ciroze sergančių pacientų organizme perindoprilio kinetika yra pakitusi: pirminės molekulės kepenų klirensas sumažėja perpus. Tačiau susidarancio perindoprilato kiekis nesumažėja, todėl dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

## Amlodipinas

### Absorbcija

Išgėrus terapines amlodipino dozes, preparatas gerai rezorbuojasi, didžiausia koncentracija kraujyje susidaro po 6–12 valandų nuo vaisto išgėrimo. Nustatyta, kad absoliutus biologinis vaisto įsisavinamumas yra tarp 64 ir 80 %. Maisto vartojimas neturi įtakos amlodipino biologiniam įsisavinamumui.

### Pasiskirstymas

Pasiskirstymo tūris yra maždaug 21 l/kg. *In vitro* tyrimai parodė, kad maždaug 97,5 % cirkuliuojančio amlodipino yra susirišę su plazmos baltymais.

#### Biotransformacija ir eliminacija

Galutinis pusinės eliminacijos iš kraujo plazmos laikas yra maždaug 35–50 valandų ir atitinka vartojimą vieną kartą per parą. Amlodipinas yra gausiai metabolizuojamas kepenyse į neaktyvius metabolitus, kurie sudaro 10 % pradinio junginio. 60 % metabolitų pašalinama su šlapimu.

#### Ypatingos populiacijos

##### *Pacientai, kuriems sutrikusi kepenų funkcija*

Dėl amlodipino skyrimo pacientams, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, pateikiami labai riboti klinikiniai duomenys. Pacientams, kuriems nustatytas kepenų nepakankamumas, amlodipino klirensas yra sumažėjęs ir tai pailgina pusinės eliminacijos periodą bei padidina plotą po kreive (AUC) apytiksliai 40–60 %.

##### *Senyvi pacientai*

Laikas, kurio reikia, kad plazmoje susidarytų didžiausia amlodipino koncentracija, vyresnio amžiaus ir jauniems pacientams yra panašus. Vyresnio amžiaus pacientams amlodipino klirensas turi tendenciją mažėti, tuo pačiu didėjant AUC ir pusinės eliminacijos laikui. AUC ir pusinės eliminacijos laikotarpio padidėjimas pacientams su staziniu širdies nepakankamumu buvo tokie, kokių tikėtasi tirtai pacientų amžiaus grupei.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Ikiklinikinių saugumo tyrimų su TRIVERAM atlikta nebuvo.

#### Atorvastatinas

##### *Toksinis poveikis reprodukcijai ir poveikis vaisingumui*

Iš eksperimentinių tyrimų su gyvūnais yra įrodymų, kad HMG-CoA reduktazės inhibitoriai gali paveikti embriono ar vaisiaus raidą. Žiurkių, triušių ir šunų organizmuose atorvastatinas nepasižymėjo poveikiu vaisingumui ir nebuvo teratogeniškas. Tačiau vartojant dozėmis, kurios buvo toksiškos motinai, žiurkių ir triušių organizmuose preparatas pasižymėjo toksiniu poveikiu vaisiui. Žiurkių jauniklių raida vėlavo, išgyvenamumas po gimimo sumažėjo, kai patelės gavo dideles atorvastatino dozes. Žiurkių organizme preparatas pereina per placentą. Žiurkių organizme atorvastatino koncentracija kraujo plazmoje buvo panaši į susidarančią motinos piene. Nėra žinoma, ar atorvastatino ar jo metabolitų išskiriama į moters piene.

##### *Kancerogeninis, mutageninis poveikis*

Atorvastatinas nepasižymėjo mutageniniu ar klastogeniniu poveikiu, atlikus 4 testų *in vitro* bateriją ir vieną tyrimą *in vivo*. Atorvastatinas nebuvo kancerogeniškas žiurkėms, tačiau didelės dozės (sudarančios 6–11 kartų didesnes nei AUC<sub>0-24 h</sub>, pasiekiamą žmogaus organizme, vartojant didžiausią rekomenduojamą preparato dozę) pelėms sukėlė hepatoceliulinių adenomų atsiradimą patinams ir hepatoceliulinių karcinomų atsiradimą patelėms.

#### Perindoprilis

##### *Lėtinis toksiškumas*

Atlikus lėtinio toksiškumo tyrimus (su žiurkėmis ir beždžionėmis), kai preparatas buvo geriamas, nustatyta, kad organas taikiny yra inkstai, o jų pažeidimas yra laikinas.

### *Toksinis poveikis reprodukcijai ir poveikis vaisingumui*

Reprodukcijos toksiškumo tyrimai (atlikti su žiurkėmis, pelėmis, triušiais ir beždžionėmis) neparodė embriotoksiškumo ar teratogeniško poveikio požymių. Tačiau nustatyta, kad angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai, kaip vaistų klasė, vėlyvajai graužikų ir triušių vaisiaus raidai sukelia nepageidaujamą poveikį, dėl kurio gali žūti vaisius ir atsirasti įgimtų anomalijų – inkstų pažeidimų, taip pat pastebėtas perinatalinio ir postnatalinio mirštamumo padažnėjimas. Nei žiurkių patinų, nei patelių vaisingumas nebuvo sutrikdytas.

### *Kancerogeninis, mutageninis poveikis*

Atlikus *in vitro* ir *in vivo* tyrimus, mutageniškumas nenustatytas. Ilgalaikiai tyrimai, atlikti su žiurkėmis ir pelėmis, kancerogeniškumo požymių neparodė.

## Amlodipinas

### *Toksinis poveikis reprodukcijai*

Reprodukcijos tyrimai su žiurkėmis ir pelėmis rodė pavėluotą palikuonių atsivedimą, pailgėjusią apsivaikavimo trukmę ir sumažėjusį vados išgyvenamumą, kai buvo skiriamos dozės, apytiksliai 50 kartų didesnės nei didžiausios žmonėms rekomenduojamos dozės (matuojant mg/kg).

### *Poveikis vaisingumui*

Poveikio žiurkių vislumui (patinėliams 64 dienų laikotarpiu ir patelėms 14 dienų iki poravimosi), skiriant amlodipino dozes iki 10 mg/kg per parą (8 kartus\* didesnės nei rekomenduotinos 10 mg dozės žmonėms, mg/m<sup>2</sup>), pastebėta nebuvo. Kituose tyrimuose su žiurkėmis, kurių metu patinėliams 30 dienų buvo duodama amlodipino besilato dozė, prilygintina žmonėms skirtai dozei, matuojant mg/kg, plazmoje buvo nustatytas folikulus stimuliuojančių hormonų ir testosterono koncentracijos sumažėjimas, taip pat spermos tankio bei subrendusių spermatozoidų ir *Sertoli* ląstelių skaičiaus sumažėjimas.

### *Kancerogeninis ir mutageninis poveikis*

Žiurkėms ir pelėms, kurioms dvejus metus su maistu buvo skiriama amlodipino koncentracijomis, paskaičiuotomis taip, kad paros dozės būtų 0,5, 1,25 ir 2,5 mg/kg per parą, kancerogeninio poveikio nustatyta nebuvo. Didžiausia dozė (pelėms panaši į žiurkėms du kartus didesnė\* nei rekomenduojama didžiausia klinikinė 10 mg dozė, matuojant mg/m<sup>2</sup>) buvo artima didžiausia pelių, bet ne žiurkių toleruojama dozė.

Mutageniškumo tyrimai neparodė jokio su vaistu susijusio poveikio genų ar chromosomų lygmenyje.

\* Apskaičiuota pacientui, kurio svoris 50 kg

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### *Tabletės šerdis*

Laktozė monohidratas

Kalcio karbonatas (E170)

Hidroksipropilceliuliozė (E463)

Karboksietilkrakmolo A natrio druska

Mikrokristalinė celiuliozė (E460)

Maltodekstrinas

Magnio stearatas (E572)

*Tabletės plėvelė*  
Glicerolis (E422)  
Hipromeliozė (E464)  
Makrogolis 6000  
Magnio stearatas (E572)  
Titano dioksidas (E171)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)

## **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

## **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai.

Tabletės išlieka stabilios 10 dienų nuo 10 tablečių polipropileno talpyklės atidarymo (galioja tik 10mg/5mg/5mg stiprumo tablečių talpyklei).  
Tabletės išlieka stabilios 30 dienų nuo 28 tablečių polipropileno talpyklės atidarymo.  
Tabletės išlieka stabilios 30 dienų nuo 30 tablečių polipropileno talpyklės atidarymo.  
Tabletės išlieka stabilios 100 dienų nuo 100 tablečių didelio tankio polietileno talpyklės atidarymo.

## **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

PP talpyklė: šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

DTPE talpyklė (visos, išskyrus 40 mg/10 mg/10 mg stiprumo tablečių talpyklę): šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

DTPE talpyklė (40 mg/10 mg/10 mg stiprumas): laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Talpyklę laikyti sandarią, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

10 plėvele dengtų tablečių polipropileno tablečių talpyklėje su MTPE kamščiu (galioja tik 10mg/5mg/5mg stiprumo tablečių talpyklei), kuriame yra desikanto. 10 mg/5 mg/5 mg tablečių talpyklėje yra MTPE srauto reduktorius.

28 plėvele dengtos tabletės polipropileno tablečių talpyklėje su MTPE kamščiu, kuriame yra desikanto. 10 mg/5 mg/5 mg tablečių talpyklėje yra MTPE srauto reduktorius.

30 plėvele dengtų tablečių polipropileno tablečių talpyklėje su MTPE kamščiu, kuriame yra desikanto. 10 mg/5 mg/5 mg tablečių talpyklėje yra MTPE srauto reduktorius.

100 plėvele dengtų tablečių didelio tankio polietileno tablečių talpyklėje su užsukamuoju polipropileno dangteliu. Užsukamajame dangtelyje yra desikanto. Tablečių talpyklėje yra desikanto kapsulių.

Dėžutė, kurioje yra 10, 28, 30, 84 (3 tablečių talpyklės po 28), 90 (3 tablečių talpyklės po 30) ar 100 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

## 7. REGISTRUOTOJAS

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Prancūzija

## 8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

TRIVERAM 10 mg/5 mg/5 mg	TRIVERAM 20 mg/5 mg/5 mg	TRIVERAM 20 mg/10 mg/5 mg
N10 - LT/1/15/3830/016	N28 - LT/1/15/3830/019	N28 - LT/1/15/3830/021
N28 - LT/1/15/3830/017	N30 - LT/1/15/3830/004	N30 - LT/1/15/3830/007
N30 - LT/1/15/3830/001	N84(3x28) - LT/1/15/3830/020	N90 - LT/1/15/3830/008
N90 - LT/1/15/3830/002	N90 - LT/1/15/3830/005	N84(3x28) - LT/1/15/3830/022
N100 - LT/1/15/3830/003	N100 - LT/1/15/3830/006	N100 - LT/1/15/3830/009
TRIVERAM 20 mg/10 mg/10 mg	TRIVERAM 40 mg/10 mg/10 mg	
N28 - LT/1/15/3830/023	N28 - LT/1/15/3830/025	
N30 - LT/1/15/3830/010	N30 - LT/1/15/3830/013	
N84(3x28) - LT/1/15/3830/024	N84(3x28) - LT/1/15/3830/026	
N90 - LT/1/15/3830/011	N90 - LT/1/15/3830/014	
N100 - LT/1/15/3830/012	N100 - LT/1/15/3830/015	

## 9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. lapkričio 3 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

2018 m. rugpjūčio 6 d.

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>.