

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АМЛАТОР 10 mg/5 mg филмирани таблетки
АМЛАТОР 10 mg/10 mg филмирани таблетки
АМЛАТОР 20 mg/5 mg филмирани таблетки
АМЛАТОР 20 mg/10 mg филмирани таблетки

AMLATOR 10 mg/5 mg film-coated tablets
AMLATOR 10 mg/10 mg film-coated tablets
AMLATOR 20 mg/5 mg film-coated tablets
AMLATOR 20 mg/10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Амлатор 10 mg/5 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg аторвастатин (като аторвастатин L-лизин) (atorvastatin as atorvastatin L-lysine) и 5 mg амлодипин (като амлодипин безилат) (amlodipine as amlodipine besilate).

Амлатор 10 mg/10 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg аторвастатин (като аторвастатин L-лизин) (atorvastatin as atorvastatin L-lysine) и 10 mg амлодипин (като амлодипин безилат) (amlodipine as amlodipine besilate).

Амлатор 20 mg/5 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg аторвастатин (като аторвастатин L-лизин) (atorvastatin as atorvastatin L-lysine) и 5 mg амлодипин (като амлодипин безилат) (amlodipine as amlodipine besilate).

Амлатор 20 mg/10 mg филмирани таблетки:

Всяка филмирана таблетка съдържа 20 mg аторвастатин (като аторвастатин L-лизин) (atorvastatin as atorvastatin L-lysine) и 10 mg амлодипин (като амлодипин безилат) (amlodipine as amlodipine besilate).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Амлатор 10 mg/5 mg филмирани таблетки са бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с диаметър около 9,0 mm. От едната им страна има надпис: "CE3", а от другата страна няма надпис.

Амлатор 10 mg/10 mg филмирани таблетки са бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с диаметър около 9,0 mm. От едната им страна има надпис: "CE5", а от другата страна няма надпис.

Амлатор 20 mg/5 mg филмирани таблетки са бели, продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с размери около 15,5 на 8,0 mm. От едната им страна има надпис: "CE4", а от другата страна няма надпис.

Амлатор 20 mg/10 mg филмирани таблетки са бели, продълговати, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с размери около 15,5 на 8,0 mm. От едната им страна има надпис: "CE6", а от другата страна няма надпис.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20110295/96/97/98
Разрешение №	68048-5106-03-2025
BG/MA/MP -	
Одобрение №	



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Амлатор е показан като заместителна терапия за тези пациенти, които са адекватно контролирани с амлодипин и аторвастатин, прилагани едновременно при същото ниво на дозиране както в комбинацията, за лечение на хипертония (с или без хронична стабилна коронарна болест на сърцето и/или ангина на Prinzmetal) при възрастни пациенти с едно от следните съответстващи състояния:

- първична хиперхолестеролемия (включително фамилна хиперхолестеролемия (във вариант хетерозиготна) или комбинирана (смесена) хиперлипидемия (съответстваща на Тип IIa и IIb по класификацията на Fredrickson),
- хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия,
- необходимост от превенция на сърдечно-съдови събития при възрастни пациенти, които са изложени на висок риск от сърдечно-съдов инцидент (вж. точка 5.1), като допълнение към корекцията на други рискови фактори.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Амлатор не се препоръчва за начална терапия. Дозировката на Амлатор трябва да бъде определена чрез титриране на отделните компоненти на база дозировка и начин на приложение на амлодипин и аторвастатин.

В случай че се налага корекция на дозата по отношение на някое от двете активни вещества поради някаква причина (напр. новодиагностицирани съпътстващи заболявания, взаимодействие и т.н.), пациентите трябва да преминат на лечение с отделните компоненти за повторно титриране на дозите и да се върнат към лечение с фиксираната комбинация след като коригираните дозори нива се стабилизират, ако е подходящо.

Дозировка

В съответствие с резултатите от дозовото титриране, препоръчителната доза е една таблетка Амлатор 10 mg/5 mg, една таблетка Амлатор 10 mg/10 mg, една таблетка Амлатор 20 mg/5 mg или една таблетка Амлатор 20 mg/10 mg дневно. Максималната дневна доза е една таблетка Амлатор 20 mg/10 mg дневно.

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

При пациенти, приемащи антивирусни средства за лечение на хепатит С като елбасвир/гразопревир или летермовир за профилактика на цитомегаловирусна инфекция съпътстващо с аторвастатин, дозата на аторвастатин не трябва да превишава 20 mg/ден (вж. точки 4.4 и 4.5). Максималната дневна доза е една таблетка Амлатор 20 mg/10 mg. Употребата на аторвастатин не се препоръчва при пациенти, приемащи летермовир едновременно с циклоспорин (вж. точки 4.4 и 4.5).

Старческа възраст

Ефикасността и безопасността при пациенти над 70-годишна възраст, които използват препоръчаните дозировки, са подобни на тези наблюдавани в общата популация. Увеличаването на дозировката на амлодипин трябва да се прави с повишено внимание (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Амлатор при деца под 18-годишна възраст не е установена.

Чернодробно увреждане



Аторвастатин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2). Аторвастатин е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

Не са установени препоръки за дозиране на амлодипин при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане; следователно, изборът на дозировка трябва да се прави внимателно и да се започне с най-ниската доза от дозовия диапазон (вж. точки 4.4 и 5.2). За да се намери оптималната начална доза и поддържащата доза при пациенти с чернодробно увреждане, дозата трябва да бъде индивидуално титрирана при тези пациенти, използвайки отделните съставки на комбинацията аторвастатин и амлодипин.

Фармакокинетиката на амлодипин не е проучвана при тежко чернодробно увреждане. Приемът на амлодипин трябва да започне с най-ниската доза и да се титрира бавно при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Бъбречно увреждане

Промени в плазмените концентрации на амлодипин не са свързани със степента на бъбречното увреждане, а бъбречното заболяване не оказва влияние върху плазмените концентрации или върху липидните ефекти на аторвастатин. Следователно не се изисква коригиране на дозата (вж. точка 4.4).

Амлодипин не се поддава на диализа.

Начин на приложение

Амлатор може да се приема по всяко време на деня (но за предпочитане по едно и също време всеки ден) и не зависи от храненето.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към дихидропиридинови производни, или статини, или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1,
- Тежка хипотония,
- Шок (включително кардиогенен шок),
- Обструкция на изходящия тракт на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза),
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт,
- Активно чернодробно заболяване или неясно персистиращо повишение на серумните трансаминази повече от 3 пъти над горната граница на нормата (вж. точка 4.4),
- По време на бременност, по време на кърмене и при жени с детероден потенциал, които не използват подходящи противозачатъчни средства (вж. точка 4.6),
- Едновременно употреба с антивирусните средства за лечение на хепатит С глекапревир/пибрентасвир.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипертонична криза

Безопасността и ефикасността на амлодипин при хипертонична криза не са установени.

Сърдечна недостатъчност

Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с внимание. При дългосрочно плацебо-контролирано проучване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (клас III и IV по NYHA) съобщаваната честота на белодробен оток е била по-висока в групата лекувана с амлодипин, отколкото в групата на плацебо (вж. точка 5.1). Блокери на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да се използват с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да повишат риска от бъдещи сърдечно-съдови събития и смъртност.

Чернодробно увреждане

Препоръчва се да се правят функционални чернодробни изследвания преди започване на лечение с аторвастатин и периодично след това. На пациентите, които развият признаци или



симптоми, предполагащи увреждане на черния дроб по време на терапия с Амлатор, трябва да се правят функционални чернодробни проби. Пациентите с повишени стойности на трансаминазите трябва да бъдат наблюдавани, докато стойностите се нормализират. Ако покачването на трансаминазите (ALT или AST) над 3 пъти над горната граница на нормата (ULN) се запази, препоръчва се намаляване на дозата или спиране приема на Амлатор (вж. точка 4.8).

Полуживотът на амлодипин е удължен и стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция, не са установени препоръки за дозиране. Следователно амлодипин трябва да се започне с най-ниската доза и да се прояви внимание, както в началото на лечението, така и при повишаване на дозата. При пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, може да се наложи бавно титриране на дозата и внимателно мониториране.

Амлатор трябва да се прилага внимателно при пациенти, които консумират значителни количества алкохол и/или имат чернодробно заболяване в анамнезата.

Профилактика на инсульта чрез агресивно намаляване на нивата на холестерола (SPARCL)

При post-hoc анализ на подтиповете инсулт при пациенти без коронарна болест на сърцето (КБС), които наскоро са имали инсулт или преходни исхемични атаки (ПИА), има по-висока честота на хеморагичен инсулт при пациенти, започнали с аторвастатин 80 mg, в сравнение с плацебо. Повишеният риск е особено забележим при пациенти с прекаран преди включването в изпитването хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт. При пациенти с прекаран хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт балансът на рисковете и ползите от аторвастатин 80 mg е несигурен и потенциалният риск от хеморагичен инсулт следва да се обмисли внимателно преди започване на лечението (вж. точка 5.1).

Старческа възраст

Повишаване на дозата при пациенти в напреднала възраст трябва да се извършва с внимание (вж. точки 4.2 и 5.2).

Педиатрична популация

Амлатор не се препоръчва за деца.

Не е наблюдаван клинично значим ефект върху растежа и половото съзряване в 3-годишно проучване на аторвастатин, основано на оценката на цялостното съзряване и развитие, оценка на стадия по Танер (Tanner Stage) и измерване на ръста и теглото (вж. точка 4.8).

Бъбречно увреждане

Амлодипин може да се прилага при такива пациенти в нормални дозировки. Промените в плазмената концентрация на амлодипин не са свързани със степента на бъбречно увреждане. Амлодипин не се поддава на диализа.

Невромускулни ефекти

В няколко случая се съобщава, че статините индуцират de novo или влошават вече съществуваща миастения гравис или очна миастения (вж. точка 4.8). Приложението на Амлатор трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.

Прояви от страна на скелетната мускулатура

Аторвастатин подобно на другите HMG-CoA-редуктазни инхибитори може в редки случаи да повлияе на скелетната мускулатура и да причини миалгия, миозит и миопатия, които да може да прогресират до рабдомиолиза, потенциално животозастрашаващо състояние, характеризиращо се с изразено повишаване на нивата на креатин киназата (СК) (>10 пъти над горната граница на нормата), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат да доведат до бъбречна недостатъчност.

По време на или след лечение с някои статини е имало много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (ИМНМ). Клинично ИМНМ се характеризира с персистираща проксимална мускулна слабост и повишени серумни нива на креатин киназата.



които персистируют въпреки прекъсването на лечението със статини, положително анти-HMG CoA редуктазно анти тяло и и подобрение с имуносупресивни средства.

Преди започване на лечението

Амлатор трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза. Нивото на СК трябва да се измери преди започване на лечението със статини в следните случаи:

- Бъбречно увреждане
- Хипотиреоидизъм
- Лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни нарушения
- Анамнеза за мускулна токсичност при статин или фибрат
- Анамнеза за чернодробно заболяване и/или когато се консумират значителни количества алкохол
- В напреднала възраст (възраст >70 години), трябва да се помисли за необходимостта от такова измерване според наличието на други предразполагащи фактори за рабдомиолиза.
- Ситуации, при които може да се появи повишаване на плазмените нива, като взаимодействия (вж. точка 4.5) и специални популации, включително генетични субпопулации (вж. точка 5.2)

В тези случаи трябва да се прецени внимателно рискът от лечението спрямо възможните ползи и се препоръчва клинично проследяване.

Не трябва да се започва лечение, ако стойностите на СК са значително повишени (>5 пъти над горната граница на нормата) на изходно ниво.

Измерване на креатин киназата

Креатин киназата (СК) не трябва да се изследва след физическо натоварване или при наличието на други вероятни причини за нейното повишаване, тъй като това затруднява интерпретацията на резултатите. Ако нивата на СК са значително повишени на изходно ниво (>5 пъти над горната граница на нормата), нивата трябва да се измерят отново в рамките на 5 до 7 дни по-късно за потвърждаване на резултатите.

По време на лечението

- Пациентите трябва да бъдат помолени да съобщават своевременно за мускулни болки, слабост или спазми, особено ако са придружени от неразположение или температура.
- Ако се появят такива симптоми, докато на пациента се прилага лечение с Амлатор, техните нива на СК трябва да бъдат измерени. Ако се установи, че тези нива са значително повишени (>5 пъти над горната граница на нормата), лечението трябва да бъде преустановено.
- Ако мускулните симптоми са тежки и предизвикват ежедневен дискомфорт, дори и ако нивата на СК са повишени до ≤ 5 пъти над горната граница на нормата, трябва да се обмисли прекратяване на лечението.
- Ако симптомите отшумят и стойностите на СК се нормализират, тогава може да се помисли за повторно въвеждане на Амлатор при най-ниската доза и внимателно наблюдение.
- Аторвастатин трябва да се преустанови, ако се получи клинично значимо повишаване на стойностите на СК (>10 x горната граница на нормата) или ако се диагностицира или подозира рабдомиолиза.

Едновременно лечение с други лекарствени продукти

Рискът от рабдомиолиза се повишава, когато аторвастатин се прилага едновременно с определени лекарствени продукти, които могат да увеличат плазмената концентрация на аторвастатин като мощни инхибитори на CYP3A4 или транспортни протеини (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирепентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, летермовир и HIV-протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир, ипронавир, рипонавир).



и т.н. Рискът от миопатия може също да се увеличи при едновременната употреба на гемфиброзил и други производни на фибринова киселина, антивирусни средства за лечение на хепатит С (HCV) (напр. боцепревир, телапревир, елбасвир/гразопревир, ледипасвир/софосбувир), еритромицин, ниацин или езетимиб. Ако е възможно, трябва да се помисли за алтернативни терапии (при които няма взаимодействие) вместо тези лекарствени продукти.

В случаите, когато е необходимо едновременно приложение на тези лекарствени продукти с аторвастатин, ползата и рискът от едновременното лечение трябва да се обмислят внимателно. По-ниска максимална доза аторвастатин се препоръчва при пациенти, приемащи лекарствени продукти, които могат да увеличат плазмената концентрация на аторвастатин. В допълнение, в случай на мощни СYP3A4 инхибитори, трябва да се използва по-ниска начална доза аторвастатин и се препоръчва клинично наблюдение на тези пациенти (вж. точка 4.5).

Амлатор не трябва да се прилага едновременно с лекарствени продукти за системно приложение, съдържащи фузидова киселина или в рамките на 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При пациентите, за които е прието, че системният прием на фузидова киселина е от съществено значение, лечението със статини трябва да се спре за целия период на лечение с фузидова киселина. Има съобщения за рабдомиолиза (включително с фатален край) при пациенти, приемащи тази комбинация (вж. точка 4.5). Пациентът трябва да бъде посъветван да потърси незабавно съвет от лекар, ако получи някакви симптоми на мускулна слабост, болка или болезненост.

Лечението със статини може да започне отново седем дни след приема на последната доза фузидова киселина.

При извънредни обстоятелства, когато е необходимо продължително системно прилагане на фузидова киселина, например, при тежки инфекции, нуждата от комбинирано прилагане на Амлатор и фузидова киселина трябва да се обмисли индивидуално за всеки пациент и под внимателно медицинско наблюдение.

Рискът от миопатия и/или рабдомиолиза може да се повиши при съпътстващо приложение на HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. аторвастатин) и даптомицин (вж. точка 4.5). Трябва да се обмисли временно спиране на Амлатор при пациенти, приемащи даптомицин, освен ако ползите от съпътстващото приложение не превишават риска. Ако съвместното приложение не може да се избегне, нивата на КК трябва да се измерват 2-3 пъти седмично и пациентите трябва да се наблюдават внимателно за всякакви признаци или симптоми, които биха могли да са изява на миопатия.

Интерстициална белодробна болест

Изключителни случаи на интерстициална белодробна болест са съобщавани при някои статини, особено при продължително лечение (вж. точка 4.8). Характеристиките, с които се изявява, могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото здравословно състояние (умора, загуба на тегло и повишена температура). Ако има съмнения, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест, лечението със статини трябва да се преустанови.

Захарен диабет

Комбинацията от аторвастатин и амлодипин не е проучвана при пациенти с диабет, поради това се изисква повишено внимание, когато се лекува тази популация от пациенти.

Според някои данни може да се предположи, че лекарствата от класа на статините повишават нивото на кръвна захар, като при някои пациенти, изложени на висок риск от развитие на диабет, може да предизвикат ниво на хипергликемия, при което е необходимо клинично противодиабетно лечение.

Въпреки това, рискът се превъзхожда от понижението на съдовия риск при употреба на статини и поради това не следва да бъде причина за спиране на лечението със статини. При пациенти, изложени на риск (кръвна захар на гладно 5,6 до 6,9 mmol/L, ИТМ > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония), трябва да се проследяват клиничните и биохимичните показатели съгласно местните разпоредби.



Помощно вещество

Този продукт съдържа натриев нишестен гликолат.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В проучване за лекарствени взаимодействия при здрави доброволци, едновременното приложение на 80 mg аторвастатин и 10 mg амлодипин е довело до 18% увеличение на AUC на аторвастатин. Едновременното приложение на многократни дози от 10 mg амлодипин с 80 mg аторвастатин не е довело до значима промяна в равновесните фармакокинетични параметри на аторвастатин. Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия с комбинацията от аторвастатин и амлодипин, и други лекарства, но са провеждани проучвания с отделните компоненти амлодипин и аторвастатин, както е описано по-долу.

Взаимодействия с амлодипин

Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин

СYP3A4 инхибитори

Едновременното приложение на амлодипин със силни или умерени СYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолни противогъбични средства, макролиди, като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем), може да доведе до значимо увеличаване на експозицията на амлодипин, водещо до повишен риск от хипотония. Клиничната значимост на тези фармакокинетични вариации може да е по-изразена при пациентите в напреднала възраст. Това може да наложи клинично проследяване и корекция на дозата.

Кларитромицин е инхибитор на СYP3A4. Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, приемащи кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите, при едновременно приложение на амлодипин с кларитромицин.

СYP3A4 индуктори

При едновременно приложение на известни индуктори на СYP3A4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли адаптиране на дозата както по време, така и след едновременен прием, особено със силни СYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

Не се препоръчва употреба на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се повиши и да доведе до засилване на антихипертензивните ефекти.

Дантролен (инфузия)

При животни са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия след приложение на верапамил и интравенозен дантролен. Поради риск от хиперкалиемия, се препоръчва да се избягва едновременното приложение с антагонисти на калциевите канали като амлодипин при пациенти, предразположени към малигнена хипертермия и при овладяване на малигнена хипертермия.

Ефекти на амлодипин върху другите лекарствени продукти

Ефектите върху понижаване на артериалното налягане на амлодипин се добавят към тези ефекти на други лекарствени продукти с антихипертензивни свойства.

Такролимус

Има опасност от повишаване кръвните нива на такролимус, когато се прилага едновременно с амлодипин, но фармакокинетичния механизъм на това взаимодействие не е напълно изяснен. За да се избегне токсичност на такролимус, приложението на амлодипин на пациенти, лекувани с



такролимус изисква контрол на кръвните нива на такролимус и корекция на дозата на такролимус, когато е подходящо.

Инхибитори на mTOR

Инхибитори на mTOR като сиролимус, темзиролимус и еверолимус са CYP3A субстрати. Амлодипин е слаб CYP3A инхибитор. Със съпътстваща употреба на инхибитори на mTOR амлодипин може да увеличи експозицията на инхибитори на mTOR.

Циклоспорин

Не са провеждани проучвания за взаимодействието между циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или други популации, с изключение на пациенти с бъбречна трансплантация, при които се наблюдава променливо увеличение (средно от 0% до 40%) на концентрация на циклоспорин. Изисква се повишено внимание при мониторинг на нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация, приемащи амлодипин, а намаляването на дозата на циклоспорин трябва да става при необходимост.

Симвастатин

Едновременното приложение на многократни дози от 10 mg амлодипин с 80 mg симвастатин води до 77% увеличение на експозицията на симвастатин в сравнение със симвастатин приложен самостоятелно. При пациенти, приемащи амлодипин, дозата на симвастатин е ограничена до 20 mg дневно.

При клинични проучвания за взаимодействия амлодипин не повлиява фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин, или варфарин.

Взаимодействия с аторвастатин

Ефект на едновременно прилагани лекарствени продукти върху аторвастатин

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат на чернодробните транспортери и на полипептидите, транспортиращи органични аниони 1B1 (Organic anion-transporting polypeptide 1B1, OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Установено е също така, че аторвастатин е субстрат на ефлуксните транспортери Р-гликопротеин (P-gp), и на протеина на резистентност на рака на гърдата (Breast cancer resistance protein, BCRP), които може да ограничат чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин (вж. точка 5.2). Едновременното приложение на лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A4 или транспортни протеини може да доведе до повишени плазмени концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът може да също да се повиши при едновременно приложение на аторвастатин с други лекарствени продукти, които имат потенциал за индуциране на миопатия, като производни на фибриновата киселина и езетимиб (вж. точка 4.4).

CYP3A4 инхибитори

Наблюдавано е, че мощните CYP3A4 инхибитори, водят до значимо повишаване на концентрациите на аторвастатин (вж. Таблица 1 и конкретна информация по-долу). Едновременното приложение на мощни CYP3A4 инхибитори (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, някои антивирусни средства за лечение на хепатит С (напр. елбасвир/гразопревир) и HIV-протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и т.н.) трябва да се избягва, ако е възможно. В случаите, когато едновременното приложение на тези лекарствени продукти с аторвастатин не може да бъде избегнато, трябва да се обмислят по-ниски начални и максимални дози на аторвастатин и се препоръчва подходящо клинично наблюдение на пациента (вж. таблица 1).

Умерените CYP3A4 инхибитори (напр. еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) могат да повишат плазмените концентрации на аторвастатин (вж. таблица 1). Наблюдавано е повишен риск от миопатия при употребата на еритромицин в комбинация със статини. Не са



провеждани проучвания за взаимодействия, оценяващи ефектите на амиодарон или верапамил върху аторвастатин. И за двата, амиодарон и верапамил, е известно, че инхибират активността на CYP3A4 и едновременното прилагане с аторвастатин може да доведе до повишаване на експозицията на аторвастатин. Следователно, трябва да се обмисли по-ниска максимална доза на аторвастатин и се препоръчва подходящо клинично наблюдение на пациента, когато се използва едновременно с умерени CYP3A4 инхибитори. Препоръчва се подходящо клинично наблюдение след започване или при корекции на дозата на инхибитора.

CYP3A4 индуктори

Едновременното приложение на аторвастатин с индуктори на цитохром P450 3A (напр. ефавиренц, рифампицин, жълт кантарион) може да доведе до променливи понижения в плазмените концентрации на аторвастатин. Поради двойния механизъм на взаимодействие на рифампицин, (индукция на цитохром P450 3A и инхибиране на транспортера на хепатоцитния захват OATP1B1), се препоръчва едновременно приложение на аторвастатин с рифампицин, тъй като забавеното приложение на аторвастатин след прием на рифампицин се свързва със значимо намаление на плазмените концентрации на аторвастатин. Въпреки това, не е известен ефекта на рифампицин върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите и в случай, че не може да се избегне едновременно приложение, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за ефикасността.

Инхибитори на транспортерите

Инхибиторите на транспортните протеини може да повишат системната експозиция на аторвастатин. И циклоспоринът, и летермовирът са инхибитори на транспортери, участващи в разпределението на аторвастатин, т.е. OATP1B1/1B3, P-гликопротеин (P-gp) и протеин на резистентност на рака на гърдата (BCRP), което води до повишена системна експозиция на аторвастатин (вж. таблица 1). Ефектът на инхибирането на транспортерите на хепатоцитното захващане върху експозицията на аторвастатин в хепатоцитите е неизвестен. Ако едновременното прилагане не може да се избегне, се препоръчва понижаване на дозата и клинично наблюдение за ефективност (вж. таблица 1).

Употребата на аторвастатин не се препоръчва при пациенти, приемащи летермовир едновременно с циклоспорин (вж. точка 4.4).

Гемфиброзил/производни на фибриновата киселина

Самостоятелното използване на фибрати понякога се свързва с мускулни проблеми, включително рабдомиолиза. Рискът от такива събития може да се увеличи при едновременната употреба на производни на фибринова киселина и аторвастатин. Ако не може да се избегне едновременно приложение, трябва да се използва най-ниската доза аторвастатин за постигане на терапевтичната цел и пациентите да бъдат подходящо мониторираны (вж. точка 4.4).

Езетимиб

Самостоятелното използване на езетимиб се свързва с мускулни проблеми, включително рабдомиолиза. Следователно, рискът от такива събития може да се увеличи при едновременната употреба на езетимиб и аторвастатин. Препоръчва се подходящо клинично мониториране на тези пациенти.

Колестипол

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са по-ниски (съотношение на концентрация на аторвастатин: 0.74) при едновременно приложение на аторвастатин и колестипол. Ефектът спрямо липидните нива обаче е по-изразен, когато аторвастатин и колестипол се прилагат заедно, отколкото когато единият от лекарствените продукти се прилага самостоятелно.

Фузидова киселина

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се повиши при едновременно системно прилагане на фузидова киселина и статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е от фармакодинамичен или фармакокинетичен тип или от двата типа) засега



е неизвестен. Има съобщения за рабдомиолиза (включително някои случаи с фатален край) при пациенти, получаващи тази комбинация.

Ако е необходимо лечение с фузидова киселина, лечението с аторвастатин трябва да бъде спряно за целия период на терапията с фузидова киселина. Вижте също и точка 4.4.

Колхицин

Въпреки че не са провеждани проучвания за взаимодействие с аторвастатин и колхицин, съобщавани са случаи на миопатия, когато аторвастатин е прилаган едновременно с колхицин. Необходимо е повишено внимание при предписването на аторвастатин с колхицин.

Даптомицин

Съобщавани са случаи на миопатия и/или рабдомиолиза при съвместно приложение на HMG-CoA редуктазни инхибитори (напр. аторвастатин) и даптомицин. Ако съвместното приложение не може да бъде избегнато, се препоръчва подходящо клинично наблюдение (вж. точка 4.4).

Влияние на аторвастатин върху едновременно приложени лекарствени продукти

Дигоксин

При едновременна употреба на многократни дози от дигоксин и 10 mg аторвастатин, леко се увеличават равновесните концентрации на дигоксин. Пациентите, приемащи дигоксин трябва да бъдат под подходящо наблюдение.

Орални контрацептиви

Едновременната употреба на аторвастатин и орален контрацептив предизвиква повишаване на плазмените концентрации на норетиндрон и етинилестрадиол.

Варфарин

В клинично изпитване с пациенти, получаващи хронично лечение с варфарин, едновременната употреба на аторвастатин 80 mg дневно и варфарин е предизвикала леко увеличение от около 1,7 секунди на протромбиновото време през първите 4 дни след започване на приема, което се е нормализирало в рамките на 15 дни след започване на лечението с аторвастатин. Въпреки че е съобщавано само за много редки случаи на клинично значими взаимодействия с антикоагуланти, протромбиновото време трябва да бъде определено преди началото на приема на аторвастатин при пациенти, приемащи кумаринови антикоагуланти, и достатъчно често в началото на лечението, за да се гарантира, че няма да възникнат съществени промени в протромбиновото време. След като се установи стабилно протромбиново време, неговите стойности могат да бъдат наблюдавани на интервали, които обикновено се препоръчват за пациенти, приемащи кумаринови антикоагуланти. При промяна на дозата или спиране приема на аторвастатин, трябва да се повтори същата процедура. Лечението с аторвастатин не е било свързано с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, които не приемат антикоагуланти.

Таблица 1: Ефекти на едновременно приложени лекарствени продукти върху фармакокинетиката на аторвастатин

Едновременно прилаган лекарствен продукт и схема на прилагане	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Съотношен ие на AUC ^{&}	Клинични препоръки [#]
Типринавир 500 mg BID/ Ритонавир 200 mg BID, 8 дни (от 14-ти до 21-ви ден)	40 mg на ден 1, 10 mg на ден 20	9.4	В случаи, когато е необходима едновременна употреба с аторвастатин, трябва да се повишава



Циклоспорин 5.2 mg/kg/ден, стабилна доза	10 mg OD в продължение на 28 дни	8.7	10 mg дневно. Препоръчва се клинично наблюдение на тези пациенти.
Телапревир 750 mg през 8 часа, 10 дни	20 mg, SD	7.9	
Глекапревир 400 mg веднъж дневно/ Пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	10 mg веднъж дневно за 7 дни	8.3	Едновременното прилагане с продукти, съдържащи глекапревир или пибрентасвир, е противопоказано (вж. точка 4.3).
Лопинавир 400 mg BID/ Ритонавир 100 mg BID, 14 дни	20 mg OD в продължение на 4 дни	5.9	В случаи, когато е необходима едновременна употреба с аторвастатин, се препоръчват по-ниски, поддържащи дози от аторвастатин. При дози от аторвастатин, надвишаващи 20 mg, се препоръчва клинично наблюдение на тези пациенти.
Кларитромицин 500 mg BID, 9 дни	80 mg OD в продължение на 8 дни	4.4	
Саквинавир 400 mg BID / Ритонавир 300 mg BID на дни 5-7, повишено до 400 mg BID на ден 8), дни 4-18, 30 мин след прием на аторвастатин	40 mg OD в продължение на 4 дни	3.9	В случаи, когато е необходима едновременна употреба с аторвастатин, се препоръчват по-ниски, поддържащи дози от аторвастатин. При дози от аторвастатин, надвишаващи 40 mg, се препоръчва клинично наблюдение на тези пациенти.
Дарунавир 300 mg BID / Ритонавир 100 mg BID, 9 дни	10 mg OD в продължение на 4 дни	3.3	
Итраконазол 200 mg OD, 4 дни	40 mg еднократна доза	3.3	
Фосампренавир 700 mg BID / Ритонавир 100 mg BID, 14 дни	10 mg OD в продължение на 4 дни	2.5	
Фосампренавир 1400 mg BID, 14 дни	10 mg OD в продължение на 4 дни	2.3	Дозата на аторвастатин не трябва да превишава дневна доза от 20 mg при едновременно прилагане на продукти, съдържащи летермовир.
Летермовир 480 mg OD, 10 дни	20 mg единична доза	3.29	
Боцепревир 800 mg TID, 7 дни	40 mg SD	2.3	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично наблюдение на тези пациенти. Дозата на аторвастатин не трябва да надвишава 20 mg дневно по време на съпътстващо лечение с боцепревир.



Елбасвир 50 mg веднъж дневно/ Гразопревир 200 mg веднъж дневно, 13 дни	10 mg единична доза	1.95	Дозата на аторвастатин не трябва да превишава дневна доза от 20 mg при едновременно прилагане на продукти, съдържащи елбасвир или гразопревир.
Нелфинавир 1250 mg BID, 14 дни	10 mg OD в продължение на 28 дни	1.74	Без специфични препоръки
Дилтиазем 240 mg OD, 28 дни	40 mg, еднократна доза	1.51	При започване или след корекция на дозата от diltiazem се препоръчва клинично наблюдение на тези пациенти.
Сок от грейпфрут, 240 mL OD *	40 mg, еднократна доза	1.37	Не се препоръчва едновременната употреба на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин.
Гемфиброзил 600 mg BID, 7 дни	40mg еднократна доза	1.35	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично наблюдение на тези пациенти.
Еритромицин 500 mg QID, 7 дни	10 mg, еднократна доза	1.33	Препоръчва се по-ниска максимална доза и клинично наблюдение на тези пациенти.
Амлодипин 10 mg, еднократна доза	80 mg, еднократна доза	1.18	Без специфични препоръки.
Рифампицин 600 mg OD, 7 дни (едновременно приложение)	40 mg еднократна доза	1.12	Ако не може да се избегне съвместната употреба, препоръчва се едновременната съвместна употреба на аторвастатин и рифампицин да се извършва под клинично наблюдение.
Рифампицин 600 mg OD, 5 дни (отделни дози)	40 mg еднократна доза	0.20	
Фенофибрат 160 mg OD, 7 дни	40mg еднократна доза	1.03	Препоръчва се по-ниска начална доза и клинично наблюдение на тези пациенти.
Циметидин 300 mg четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg OD в продължение на 2 седмици	1.00	Без специфични препоръки.
Колестипол 10 g BID, 24 седмици	40 mg OD в продължение на 8 седмици	0.74**	Без специфични препоръки.
Антиацидна суспензия от магнезий и алуминиев хидроксид, 30 mL QID, 17 дни	10 mg OD в продължение на 15 дни	0.66	Без специфични препоръки.
Ефавиренц 600 mg OD, 14 дни	10 mg в продължение на 3 дни	0.59	Без специфични препоръки.



& Представява съотношение на леченията (едновременно прилагано лекарство плюс аторвастатин срещу самостоятелна употреба на аторвастатин).

* Вж. точки 4.4 и 4.5 за информация относно клиничната значимост.

* Съдържа една или повече съставки, която потиска CYP3A4 и може да повиши плазмените концентрации на лекарствените продукти, метаболизиращи от CYP3A4. Приемът на една чаша от 240 mL сок от грейпфрут също може да доведе до намаляване на AUC с 20,4% за активния ортохидрокс метаболит. Приемът на големи количества сок от грейпфрут (над 1,2 литра дневно в продължение на 5 дни) води до увеличаване на AUC при аторвастатин 2,5 пъти и AUC на активните (аторвастатин и метаболит). Инхибитори на HMG-CoA редуктазата 1,3 пъти.

** Съотношение на базата на единична проба, взета 8-16 часа след дозата.

OD = веднъж дневно; SD = еднократна доза; BID = два пъти дневно; TID = три пъти дневно; QID = четири пъти дневно

Таблица 2: Ефекти на аторвастатин върху фармакокинетиката на едновременно приложени лекарствени продукти

Аторвастатин и дозов режим	Едновременно приложен лекарствен продукт		
	Лекарствен продукт/Доза (mg)	Съотношение на AUC ^{&}	Клинични препоръки
40 mg OD в продължение на 22 дни	Орален контрацептив OD, 2 месеца - норетиндрон 1 mg - етинил естрадиол 35 µg	1.28 1.19	Без специфични препоръки.
80 mg OD в продължение на 10 дни	Дигоксин 0.25 mg OD, 20 дни	1.15	Пациенти, приемащи дигоксин, трябва да бъдат под подходящо наблюдение.
10 mg SD	Типранавир 500 mg BID/ритонавир 200 mg BID, 7 дни	1.08	Без специфични препоръки.
80 mg OD в продължение на 15 дни	* Феназон, 600 mg SD	1.03	Без специфични препоръки.
10 mg OD в продължение на 4 дни	Фосампренавир 700 mg BID/ ритонавир 100 mg BID, 14 дни	0.99	Без специфични препоръки.
10 mg OD в продължение на 4 дни	Фосампренавир 1400 mg BID, 14 дни	0.73	Без специфични препоръки.

& Представява съотношение на леченията (едновременно прилагано лекарство плюс аторвастатин срещу самостоятелната употреба на аторвастатин).

* При едновременна употреба на многократни дози от аторвастатин и феназон е наблюдаван слаб или незабележим ефект върху клирънса на феназон.

OD = веднъж дневно; SD = еднократна доза; BID = два пъти дневно.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Амлатор е противопоказан при бременност и през периода на кърмене (вж. точка 4.3)

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват подходящи контрацептивни средства по време на лечението (вж. точка 4.3).



Бременност

Не е установена безопасността на аторвастатин и амлодипин при бременни жени.

В проучвания при животни, при високи дози е наблюдавана репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Аторвастатин е противопоказан по време на бременност (вж. точка 4.3). Не е установена безопасността му при бременни жени. Не са провеждани контролирани клинични изпитвания на аторвастатин с бременни жени. Получавани са редки съобщения за вродени аномалии след вътреутробна експозиция към инхибитори на HMG-CoA редуктазата. При проучвания върху животни е наблюдавана репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3)

Лечението на майката с аторвастатин може да понижи феталните нива на мевалонат, който е прекурсор на биосинтеза на холестерол. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено прекъсването на приема на липидо-понижаващи лекарствени продукти по време на бременността би трябвало да окажат слабо влияние върху дългосрочния риск, свързан с първична хиперхолестеролемия.

Поради това, аторвастатин не трябва да се прилага при жени, които са бременни, правят опити за забременяване или подозират, че са бременни. Лечението с аторвастатин трябва да бъде прекъснато за периода на бременността или докато бъде установено, че жената не е бременна (вж. точка 4.3).

Кърмене

Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата на майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3–7%, с максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен.

Не е известно дали аторвастатин и неговите метаболити се екскретират в човешкото майчино мляко.

При плъхове плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са сходни с тези в млякото (вж. точка 5.3).

Поради възможността за сериозни нежелани реакции, жените, приемащи Амлатор, не трябва да кърмят бебета си (вж. точка 4.3). Аторвастатин е противопоказан за употреба през периода на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

По време на проучвания върху животни, аторвастатин не е имал ефект върху фертилитета на мъжки или женски индивиди (вж. точка 5.3).

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали, са съобщени обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При едно проучване при плъхове са установени нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания на ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Амлодипин може да окаже слабо или умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Възможно е способността за реакция да се влоши при пациенти, приемащи амлодипин, които могат да почувстват замаяване, главоболие, умора или гадене. Препоръчва се повишено внимание, особено в началото на лечението.

Аторвастатин оказва незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



Възможно е нежеланите реакции, наблюдавани при самостоятелна употреба на аторвастатин или амлодипин, да бъдат потенциални нежелани реакции при употребата на Амлатор.

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението с амлодипин са сънливост, виене на свят, главоболие, сърцебиене, зачервяване, болки в корема, гадене, подуване на глезена, оток и умора.

В базата данни от плацебо-контролирани клинични изпитвания на аторвастатин, съдържаща 16066 пациенти (8755, приемали аторвастатин, спрямо 7311, приемали плацебо), лекувани в продължение на средно 53 седмици, 5,2% от пациентите, приемали аторвастатин, прекратили приема поради нежелани реакции, в сравнение с 4,0% от пациентите, приемали плацебо.

Въз основа на данните от клиничните изпитвания и богатия постмаркетингов опит, таблицата по-долу представя профила на нежелани реакции на аторвастатин и на амлодипин.

Оценката на честотата на реакциите е посочена съгласно следната класификация: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (въз основа на наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции на Аторвастатин	Нежелани реакции на Амлодипин
Инфекции и инфестации	Чести	Назофарингит	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки Много редки	Тромбоцитопения	Тромбоцитопения, левкопения
Нарушения на имунната система	Чести Много редки	Алергични реакции Анафилактична реакция	Алергични реакции
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести Нечести Много редки	Хипергликемия Хипогликемия, Понижен апетит	Хипергликемия
Психични нарушения	Нечести Редки	Кошмари, Безсъние	Депресия, Промени в настроението (вкл. тревожност), Безсъние Обърканост
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие	Сомнолентност, Замаяност, Главоболие (най-вече в началото на лечението)



Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции на Аторвастатин	Нежелани реакции на Амлодипин
	<i>Нечести</i>	Замаяност, Парестезия, Хипоестезия, Дизгеузия, Амнезия	Синкоп, Тремор, Дисгеузия, Хипоестезия, Парестезия
	<i>Редки</i>	Периферна невропатия	
	<i>Много редки</i>		Хипертония (мускулна) Периферна невропатия
	<i>С неизвестна честота</i>	Миастения гравис	Екстрапирамидни нарушения
Нарушения на очите	<i>Чести</i>		Зрително нарушение (вкл. диплопия)
	<i>Нечести</i>	Замъглено зрение	
	<i>Редки</i>	Зрително смущение	
	<i>С неизвестна честота</i>	Очна миастения	
Нарушения на ухото и лабиринта	<i>Нечести</i>	Тинитус	Тинитус
	<i>Много редки</i>	Намален слух	
Сърдечни нарушения	<i>Чести</i>		Палпитации
	<i>Нечести</i>		Аритмия (вкл. Брадикардия, Вентрикуларна тахикардия и Предсърдно мъждене),
	<i>Много редки</i>		Инфаркт на миокарда
Съдови нарушения	<i>Чести</i>		Зачервяване
	<i>Нечести</i>		Хипотония
	<i>Редки</i>	Васкулит	
	<i>Много редки</i>		Васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<i>Чести</i>	Фаринголарингеална болка, Епистаксис	Диспнея
	<i>Нечести</i>		Кашлица, Ринит
Стомашно-чревни нарушения	<i>Чести</i>	Диария, Констипация, Флатуленция, Гадене, Диспепсия	Болка в корема, Гадене, Диспепсия, Промяна в изхождането (вкл. Диария и Констипация)
	<i>Нечести</i>	Повръщане, Болка в горната и долната част	Повръщане, Сухота в устата



Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции на Аторвастатин	Нежелани реакции на Амлодипин
	<i>Много редки</i>	на корема, Еруктация, Панкреатит	Панкреатит, Гастрит, Гингивална хиперплазия
Хепато-билиарни нарушения	<i>Нечести</i>	Хепатит	
	<i>Редки</i>	Холестаза	
	<i>Много редки</i>	Чернодробна недостатъчност	Хепатит, Иктер
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<i>Нечести</i>	Уртикария, Алоpecia, Кожен обрив, Прурит	Алоpecia, Пурпура, Обезцветяване на кожата, Хиперхидроза, Прурит, Обрив, Екзантем, Уртикария
	<i>Редки</i>	Ангионевротичен едем, Булозен дерматит, вкл. еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некроза, Лихеноидна лекарствена реакция	
	<i>Много редки</i>		Ангиедем, Еритема мултиформе, Ексфолиативен дерматит, синдром на Стивънс-Джонсън, едем на Квинке, Реакция на фоточувствителност
	<i>С неизвестна честота</i>		Токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<i>Чести</i>	Миалгия, Артралгия, Болка в крайниците, Мускулни спазми, Подуване на ставите, Болка в гърба	Подуване на глезена, Мускулни спазми
	<i>Нечести</i>	Болка във врата, Мускулна умора	Артралгия, Миалгия, Болка в гърба
	<i>Редки</i>	Миопатия, Миозит, Рабдомиолиза, Руптура на мускулите, Тендинопатия, понякога усложнени до руптура на сухожилия	



Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции на Аторвастатин	Нежелани реакции на Амлодипин
	<i>Много редки</i> <i>С неизвестна честота</i>	Лупус-подобен синдром Имуномедирана некротизираща миопатия*	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<i>Нечести</i>		Нарушения на уринирането, Ноктурия, Полакиурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	<i>Нечести</i> <i>Много редки</i>	 Гинекомастия	Импотентност, Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<i>Много чести</i> <i>Чести</i> <i>Нечести</i>	 Неразположение, Астения, Болка в гърдите, Периферен оток, Умора, Пирексия	Оток Умора, Астения Болка в гърдите, Болка, Неразположение
Изследвания	<i>Чести</i> <i>Нечести</i> <i>Много редки</i>	Отклонения в резултатите от лабораторните изследвания на чернодробната функция** Повишено ниво на креатин киназа в кръвта *** Положителен резултат за бели кръвни клетки в урината, Повишаване на теглото	 Увеличаване на теглото, Намаляване на теглото Повишени нива на чернодробни ензими ****

*Виж точка 4.4

**Както и при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, при пациенти, приемащи аторвастатин е съобщавано за повшени нива на серумни трансаминази. Обикновено, тези промени са умерени, преходни и не налагат прекъсване на лечението. Клинично значимо (>3 пъти над горната граница) повишение на серумните трансаминази е наблюдавано при 0,8% от пациентите, приемащи аторвастатин. Това повишение е било свързано с дозата и обратимо при всички пациенти.

***При 2,5% от пациентите, приемащи аторвастатин, са наблюдавани нива на серумна креатин киназа (КК) повишени повече от 3 пъти над горната граница на нормата, подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата в клинични изпитвания. При 0,4% от пациентите, лекувани с аторвастатин, е имало повишение на нивата повече от 10 пъти над горната граница (вж. точка 4.4) .

****Най-често във връзка с холестаза.



Педиатрична популация

При педиатрични пациенти на възраст от 10 до 17 години, лекувани с аторвастатин, профилът на нежелани лекарствени реакции е сходен на този при пациенти, приемали плацебо. Най-честите нежелани реакции, наблюдавани в двете групи, независимо от оценката на причинно-следствената връзка, са били инфекциите. Не е наблюдаван клинично значим ефект върху растежа и половото съзряване в 3-годишното проучване, основано на оценката на цялостното съзряване и развитие, оценката на стадия по Танер (Tanner Stage) и измерването на ръста и теглото. Профилът на безопасност и поносимост при педиатрични пациенти е подобен на известния профил на безопасност на аторвастатин при възрастни пациенти.

Базата данни за клинична безопасност включва данни за безопасност за 520 педиатрични пациенти, които са получавали аторвастатин, сред които 7 пациента под 6-годишна възраст, 121 пациенти във възрастова група от 6 до 9 и 392 пациенти във възрастова група от 10 до 17. Въз основа на наличните данни, честотата, видът и тежестта на нежелани реакции при децата са подобни на тези при възрастните.

Следните нежелани реакции са съобщени при употребата на някои статини:

- Сексуална дисфункция
- Депресия
- Изолирани случаи – интерстициална белодробна болест, най-вече при продължителна терапия (вж. точка 4.4)
- Захарен диабет: Честотата зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (кръвна захар на гладно $\geq 5,6$ mmol/L, ИТМ > 30 kg/m², повишени триглицериди, анамнеза за хипертония).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма съобщени случаи на предозиране.

Амлодипин

Съществува ограничен опит относно преднамерено предозиране при хора.

Симптоми

От наличните данни може да се предположи, че сериозното предозиране може да предизвика прекомерна периферна вазодилатация и, евентуално, рефлексна тахикардия. Има съобщения за изявена и евентуално продължителна системна хипотония до и включително шок с летален изход.

Некардиогенен белодробен оток се съобщава рядко като последица от предозиране с амлодипин, който може да се прояви със забавено начало на ефекта (24-48 часа след поглъщане) и да изисква изкуствена вентилация. Ранните реанимационни мерки (включително натоварване с течности) за поддържане на перфузията и сърдечния дебит могат да бъдат ускоряващи фактори.

Лечение

Клинично значима хипотония, дължаща се на предозиране на амлодипин, изисква сърдечно-съдови мерки, които включват често наблюдение на сърдечната и дихателна функция.



повдигане на крайниците и внимателно проследяване на обема на циркулиращите течности и отделената урина.

Употребата на вазоконстриктор може да помогне за възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане, при условие че няма противопоказания за прилагането му. Венозното приложение на калциев глюконат може да е от полза за обръщане ефекта на блокада на калциевите канали.

В някои случаи може да е уместна стомашна промивка. Наблюдавано е, че употребата на въглен до 2 часа след прилагане на амлодипин 10 mg при здрави доброволци намалява степента на абсорбция на амлодипин.

Тъй като амлодипин се свързва в голяма степен с протеините, не е вероятно диализата да бъде от полза.

Аторвастатин

Няма специфично лечение за предозиране на аторвастатин. В случай на предозиране, пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и трябва да се вземат съответните наложителни помощни мерки. Трябва да се направят изследвания на чернодробната функция и трябва да се проследяват нивата на КК в серума. Поради високата степен на свързване на аторвастатин с плазмените протеини, не се очаква хемодиализата да повиши значително клирънса на аторвастатин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Средства, понижаващи серумните липиди, инхибитори на HMG CoA редуктазата, други комбинации (аторвастатин и амлодипин). АТС код: C10BX03

Аторвастатин

Аторвастатин е селективен конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, скоростоопределящ ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метил глутарил-коензим А в мевалонат, прекурсор на стеролите, включително холестерола. В черния дроб триглицеридите и холестеролът се включват в липопротеини с много ниска плътност (VLDL) и се отделят в плазмата за пренасяне до периферните тъкани. Липопротеините с ниска плътност (LDL) се образуват от VLDL и се разграждат главно чрез рецептори с висок афинитет към LDL (LDL рецептор).

Аторвастатин понижава серумните концентрации на холестерола и липопротеините чрез инхибиране на HMG-CoA редуктазата и биосинтеза на холестерол в черния дроб и увеличава броя на чернодробните рецептори за LDL върху клетъчната повърхност на черния дроб, за да се усили усвояването и разграждането на LDL.

Аторвастатин намалява образуването на LDL и броя на LDL частиците. Аторвастатин предизвиква значително и дълготрайно повишаване на активността на рецепторите за LDL, което е свързано с благоприятна промяна в качеството на циркулиращите LDL частици. Аторвастатин е ефективен при намаляването на LDL-C при пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, популация, която обикновено не се повлиява от липидопонижаващи лекарствени продукти.

При изпитвания с различни дози е установено, че аторвастатин понижава концентрациите на общия-C (30%-46%), LDL-C (41%-61%), аполипопротеин В (34%-50%) и триглицеридите (14%-33%), но предизвиква променливо повишаване на HDL-C и аполипопротеин



Тези резултати са установени при пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия, нефамилни форми на хиперхолестеролемия и смесена хиперлипидемия, включително пациенти с неинсулинозависим захарен диабет.

Доказано е, че намаляването на общия-С, LDL-С и аполипопротеин В намалява риска от сърдечно-съдови инциденти и сърдечно-съдова смъртност.

Хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия

В многоцентрово, 8-седмично, отворено изпитване за състрадателна употреба с незадължителна фаза на продължение с различно времетраене, са били включени 335 пациенти, 85 от които са определени като пациенти с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия. При тези 89 пациенти средният процент понижение на LDL-С е бил около 20%. Аторвастатин е прилаган в дози до 80 mg/дневно.

Атеросклероза

При „Изпитване за реверсиране на атеросклерозата с агресивно понижаване на липидите” (“Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study”) (REVERSAL) ефектът от интензивно понижаване на липидите с аторвастатин 80 mg и от стандартното понижаване на липидите с правастатин 40 mg при коронарна атеросклероза при ангиография е оценен чрез използване на интраваскуларен ултразвук (IVUS) при пациенти с коронарна болест на сърцето. При това рандомизирано, двойно сляпо, многоцентрово, контролирано клинично изпитване е правен интраваскуларен ултразвук (IVUS) на изходно ниво и на 18 месеца при 502 пациенти. Не е имало прогресиране на атеросклерозата в групата с аторвастатин (n=253).

Средният процент изменение в общия обем на атеромите (първичен критерий за изпитването) от изходното ниво е - 0,4% (p=0,98) в групата с аторвастатин и +2,7% (p=0,001) в групата с правастатин (n=249). Ефектът на аторвастатин е статистически значим (p=0,02) в сравнение с правастатин. Ефектът на интензивното понижаване на липидите върху сърдечно-съдовите крайни точки (т.е. необходимост от реваскуларизация, нефатален инфаркт на миокарда, коронарна смърт) не е изследван в това изпитване.

При групата с аторвастатин LDL холестерол е намален средно с 2,04 mmol/L $\pm$ 0,8 (78,9 mg/dL $\pm$ 30) от изходното ниво 3,89 mmol/L $\pm$ 0,7 (150 mg/dL $\pm$ 28) и при групата с правастатин до средно 2,85 mmol/L $\pm$ 0,7 (110 mg/dL $\pm$ 26) от изходното ниво 3,89 mmol/L $\pm$ 0,7 (150 mg/dL $\pm$ 26) (p<0,0001). Аторвастатин също така значително намалява средния общ холестерол (total cholesterol, TC) с 34,1% (правастатин -18,4 %, p<0,0001), средните нива на триглицеридите (TG) с 20% (правастатин: -6,8%, p<0,0009) и средния аполипопротеин В с 39,1% (правастатин: -22,0 %, p<0,0001). Аторвастатин увеличава средния HDL холестерол с 2,9% (правастатин: +5,6 %, p=NS). Има средно 36,4% намаление на CRP при групата с аторвастатин в сравнение с 5,2% намаление при групата с правастатин (p<0,0001).

Резултатите от изследването са получени за съдържание на активното вещество 80 mg. Следователно, те не могат да бъдат екстраполирани към по-ниски дози.

Профилите на безопасността и поносимостта са сравними в двете групи.

Ефектът на интензивно липидопонижаване на основни сърдечно-съдови крайни точки не е изследван в това проучване. Следователно, клиничната значимост на тези резултати по отношение на първичната и вторичната профилактика на сърдечно-съдови събития не е известна.

Остър коронарен синдром



В проучването MIRACL аторвастатин 80 mg е оценен при 3086 пациенти (аторвастатин n=1538; плацебо n=1548) с остър коронарен синдром (инфаркт на миокарда без наличие на Q вълна или нестабилна ангина). Лечението е започнало по време на острата фаза след приемане в болница и продължава за период от 16 седмици. Лечението с аторвастатин 80 mg дневно удължава времето за поява на комбинираната първична крайна точка, дефинирана като смърт по каквато и да е причина, нефатален инфаркт на миокарда, реанимация след спиране на сърдечната дейност или ангина пекторис с признаци на миокардна исхемия, която изисква приемане в болница с намаляване на риска 16% (p=0,048). Това се дължи основно на намаляване на риска с 26% при повторно приемане за ангина пекторис с признаци на миокардна исхемия (p=0,018). Другите вторични крайни точки не са самостоятелно значими (общо: плацебо: 22,2%, аторвастатин: 22,4%).

Профилът на безопасност на аторвастатин в изпитването MIRACL е в съответствие с описания в точка 4.8.

Профилактика на сърдечно-съдови заболявания

Ефектът на аторвастатин за летална и нелетална коронарна болест на сърцето е оценен в рандомизирано, двойно слъпо, плацебо контролирано Англо-Скандинавско Проучване за Сърдечни Резултати - Липидопонижаващо рамо (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm) (ASCOT-LLA). Пациентите са с хипертония, 40-79-годишна възраст, без предшестваш миокарден инфаркт или лечение за ангина и с TC нива $\leq 6,5$ mmol/L (251 mg/dL). Всички пациенти са имали поне 3 от предварително определените сърдечно-съдови рискови фактори: мъжки пол, възраст ≥ 55 години, пушене, диабет, анамнеза за КБС при роднина от първа линия, TC: HDL-C > 6 , периферна съдова болест, левокамерна хипертрофия, предшестващи мозъчно-съдови събития, специфични ЕКГ аномалии, протеинурия/албуминурия. Не всички включени пациенти се очаква да имат висок риск за първо сърдечно-съдово събитие.

Пациентите са били лекувани с антихипертензивна терапия (режим на базата на амлодипин или атенолол) и или аторвастатин 10 mg дневно (n=5168), или плацебо (n=5137).

Абсолютното и относителното въздействие за намаляване на риска при аторвастатин е както следва:

Събитие	Намаление на относителния риск (%)	Брой на събитията (аторвастатин спрямо плацебо)	Намаление на абсолютния риск ¹ (%)	p-стойност
Летална КБС плюс нелетален ИМ)	36%	100 спрямо 154	1,1%	0,0005
Общи сърдечно-съдови събития и процедури по реваascularизация	20%	389 спрямо 483	1,9%	0,0008
Общи коронарни събития	29%	178 спрямо 247	1,4%	0,0006
¹ Въз основа на разликата в приблизителния процент на събитията, възникващи при медианно проследяване 3,3 години. КБС = коронарна болест на сърцето; ИМ = инфаркт на миокарда.				

Няма значимо намаляване на общата смъртност и смъртността от сърдечно-съдови заболявания (185 срещу 212 събития, p=0,17 и 74 срещу 82 събития, p=0,51). В подгруповите анализи по пол (81% мъже, 19% жени), благоприятен ефект на аторвастатин се наблюдава при мъже, но не може да бъде установен при жени, вероятно поради ниската степен на събития в женската подгрупа. Общата смъртност и смъртността от сърдечно-съдови заболявания са числено по-високи при пациенти от женски пол (38 срещу 30 и 17 срещу 12), но това не е статистически значимо. Има значимо взаимодействие на лечението с антихипертензивната терапия на изходно



ниво. Първичната крайна точка (фатален КБС плюс нефатален ИМ) е значимо намалена с аторвастатин при пациенти, лекувани с амлодипин (HR 0,47 [0,32-0,69], $p=0,00008$), но не и при тези, лекувани с атенолол (HR 0,83 [0,59-1,17], $p=0,287$).

Ефектът на аторвастатин върху летални и нелетални сърдечно-съдови заболявания също е оценен и при рандомизирано, двойно сляпо, многоцентрово, плацебо контролирано изпитване, Колаборативно изпитване на аторвастатин при диабет (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)) при пациенти с диабет тип 2, 40-75 годишни, без анамнеза за сърдечно-съдови заболявания и с $LDL-C \leq 4,14 \text{ mmol/L}$ (160 mg/dL) и $TG \leq 6,78 \text{ mmol/L}$ (600mg/dL). Всички пациенти са имали поне 1 от следните рискови фактори: хипертония, тютюнопушене в момента, ретинопатия, микроалбуминурия или макроалбуминурия.

Пациентите са били лекувани или с аторвастатин 10 mg дневно ($n=1428$) или плацебо ($n=1410$) за средно проследяване от 3,9 години.

Абсолютният и относителният ефект на аторвастатин за намаляване на риска е както следва:

Събитие	Намаление на относителния риск (%)	Брой на събитията (аторвастатин спрямо плацебо)	Намаление на абсолютния риск ¹ (%)	р-стойност
Големи сърдечно-съдови събития (летален и нелетален ОИМ, тих ИМ, смърт поради остра КБС, нестабилна стенокардия, БКА, ПТКА, реваascularизация, инсулт)	37%	83 спрямо 127	3,2%	0,0010
ИМ (летален и нелетален ОИМ, тих ИМ)	42%	38 спрямо 64	1,9%	0,0070
Инсулти (летални и нелетални)	48%	21 спрямо 39	1,3%	0,0163

¹ Въз основа на разликата в приблизителния процент на събитията, възникващи при медианно проследяване 3,9 години.

ОИМ= остър инфаркт на миокарда ; БКА=байпас на коронарната артерия; КБС=коронарна болест на сърцето; ИМ=инфаркт на миокарда ; ПТКА=перкутанна транслуминална коронарна ангиопластика.

Няма данни за наличието на разлика в ефекта от лечението на пациентите по пол, възраст или изходното ниво на LDL-C. Благоприятна тенденция се наблюдава по отношение на нивото на смъртността (82 смъртни случая в групата с плацебо срещу 61 смъртни случая в групата с аторвастатин, $p=0,0592$).

Повтарящ се инсулт

При изпитването „Профилактика на инсулта чрез агресивно намаляване на нивата на холестерола” Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) е оценен ефектът на аторвастатин 80 mg дневно или плацебо върху инсулта при 4731 пациенти, които са прекарвали инсулт или преходно нарушение на мозъчното кръвообращение (ТИА) в рамките на последните 6 месеца и нямат анамнеза за коронарна болест на сърцето (КБС). Пациентите са 60% от мъжки пол, на възраст 21-92 години (средна възраст 63 години) и със среден LDL-C изходно ниво от 133 mg/dL (3,4 mmol/L). Средният LDL-C е 73 mg/dL (1,9 mmol/L) по време на лечение с аторвастатин и 129 mg/dL (3,3 mmol/L) по време на лечение с плацебо. Средното проследяване е 4,9 години.



Аторвастатин 80 mg намалява риска от първичната крайна точка на летален или нелетален инсулт с 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; $p=0,05$ или 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; $p=0,03$ след корекция на изходните фактори) в сравнение с плацебо. Смъртността по всякакви причини е 9,1% (216/2365) за аторвастатин в сравнение с 8,9% (211/2366) за плацебо.

При post-hoc анализа, аторвастатин 80 mg намалява честотата на исхемичен инсулт (218/2365, 9,2% срещу 274/2366, 11,6%, $p=0,01$) и увеличава честотата на хеморагичен инсулт (55/2365, 2,3% срещу 33/2366, 1,4%, $p=0,02$) в сравнение с плацебо.

- Рискът от хеморагичен инсулт се увеличава при пациенти, които са се включили в изпитването с предшестващ хеморагичен инсулт (7/45 за аторвастатин в сравнение с 2/48 за плацебо; HR 4,06; 95% CI, 0,84–19,57) и рискът от исхемичен инсулт е сходен между групите (3/45 за аторвастатин в сравнение с 2/48 за плацебо; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).
- Рискът от хеморагичен инсулт се увеличава при пациенти, които са се включили в изпитването с предшестващ лакунарен инфаркт (20/708 за аторвастатин в сравнение с 4/701 за плацебо; HR 4,99; 95% CI, 1,71 – 14,61), а рискът от исхемичен инсулт също намалява при тези пациенти (79/708 за аторвастатин в сравнение с 102/701 за плацебо; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Възможно е нетният риск от инсулт да се увеличава при пациенти с прекаран по-рано лакунарен инфаркт, които получават аторвастатин 80 mg/ден.

Смъртността по всякакви причини е 15,6% (7/45) за аторвастатин в сравнение с 10,4% (5/48) в подгрупата пациенти с прекаран по-рано хеморагичен инсулт. Смъртността по всякакви причини е 10,9% (77/708) за аторвастатин в сравнение с 9,1% (64/701) за плацебо в подгрупата пациенти с прекаран по-рано лакунарен инфаркт.

Педиатрична популация

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия при педиатрични пациенти на възраст 6-17 години

Проведено е едно 8-седмично, отворено изпитване за оценка на фармакокинетиката, фармакодинамиката и безопасността и поносимостта на аторвастатин при деца и юноши с генетично потвърдена хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и изходно ниво на LDL холестерол ≥ 4 mmol/L. Включени са общо 39 деца и юноши на възраст от 6 до 17 години. В кохорта А са включени 15 деца на възраст от 6 до 12 години и стадий на развитие 1 по Танер. В кохорта Б са включени 24 деца на възраст от 10 до 17 години и стадий на развитие ≥ 2 по Танер.

Началната доза от аторвастатин е 5 mg дневно под формата на таблетка за дъвчене в кохорта А и 10 mg дневно в таблетна форма в кохорта Б. Разрешава се двойно повишение на дозата на аторвастатин, в случай че участник не е постигнал прицелната стойност на LDL холестерола от $<3,35$ mmol/L на седмица 4, като аторвастатин е показал добра поносимост.

Средните стойности на LDL-C, TC, VLDL-C и Apo B са се понижили през 2-та седмица при всички участници. При участниците с удвоена доза е наблюдавано допълнително понижение още на втората седмица, при първата оценка след повишението на дозата. Средното процентно понижение на липидните параметри са сходни при двете кохорти, независимо дали участниците продължават да приемат първоначалната си доза или удвоена доза. На 8-ма седмица средният процент на промяна спрямо изходното ниво при LDL-C и TC е съответно приблизително 40% и 30% при различните дозировки.

Във второ отворено, еднораменно проучване, 271 момчета и момичета с хетерозиготна хиперхолестеролемия (HeFH), на възраст 6-15 години, са били включени и лекувани с аторвастатин до три години. Включването в проучването е изисквало потвърдена хетерозиготна хиперхолестеролемия (HeFH) и изходно ниво на LDL-C ≥ 4 mmol/L (приблизително 152 mg/dL). Проучването е включвало 139 деца в стадий 1 на развитие по Танер (обикновено вариращи от



6-10 години). Дозировката на аторвастатин (веднъж дневно) е била започната с 5 mg (таблетка за дъвчене) при деца на възраст под 10 години. Децата на възраст 10 години и повече са започнали с 10 mg аторвастатин (веднъж дневно). Всички деца са могли да бъдат титрирани до по-високи дози, за да се постигне целта <3,35 mmol/L LDL-C. Средната измерена доза за деца на възраст от 6 до 9 години е 19,6 mg, а средната измерена доза за деца на възраст 10 години и повече е 23,9 mg.

Средната (+/- SD) базова стойност на LDL-C е била 6,12 (1,26) mmol/L, което е приблизително 233 (48) mg/dL. Окончателните резултати могат да се видят в таблицата по-долу.

Данните са съвместими с липсата на лекарствен ефект върху всеки един от параметрите на растежа и развитието (т.е. ръст, тегло, ИТМ, стадий по Танер, оценка на изследователя за цялостното съзряване и развитие) при педиатрични пациенти и юноши с HeFH, получаващи лечение с аторвастатин през 3-годишно проучване. Не е имало оценен лекарствен ефект от страна на изследователя, отбелязан по ръст, тегло, ИТМ по възраст или по пол при посещение.

Ефект на понижаване на липиди с аторвастатин при юноши – момчета и момичета с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (mmol/L)						
Период на оценка	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Изходно ниво	271	7,86(1,30)	6,12(1,26)	1,314(0,2663)	0,93(0,47)	1,42(0,28)**
Месец 30	206	4,95(0,77)*	3,25(0,67)	1,327(0,2796)	0,79(0,38)*	0,90(0,17)*
Месец 36/ET	240	5,12(0,86)	3,45(0,81)	1,308(0,2739)	0,78(0,41)	0,93(0,20)***

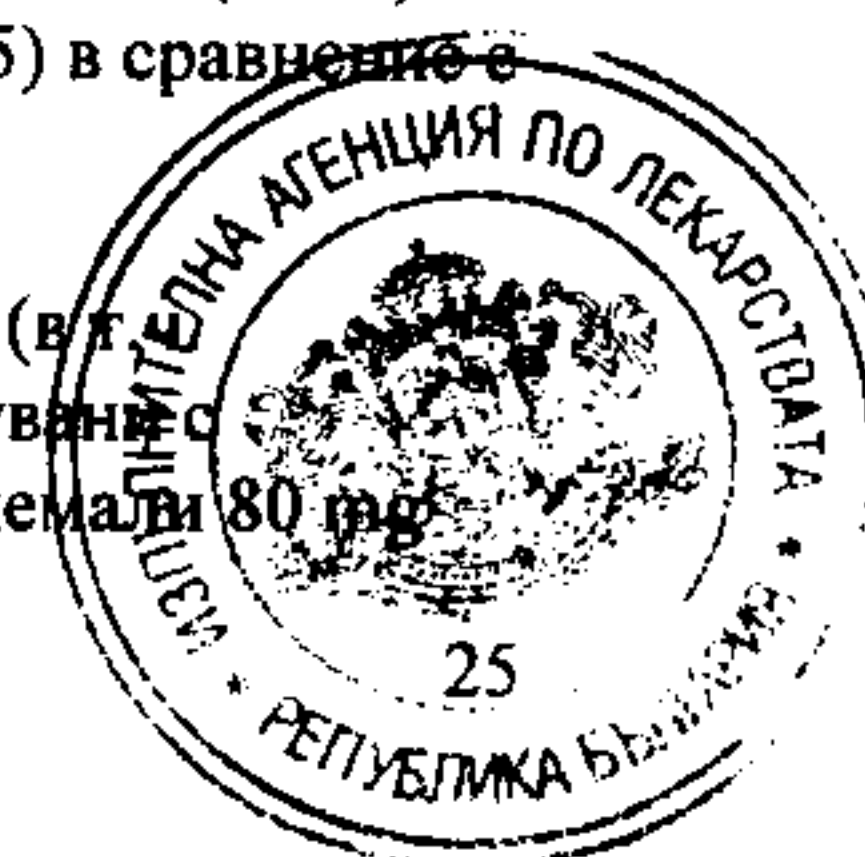
TC= общ холестерол; LDL-C = холестерол с ниска плътност на липопротеините; HDL-C = холестерол с висока плътност на липопротеините; TG = триглицериди; Apo B = аполипротеин В; "Месец 36/ET" включва данни от последното посещение на участниците, които са приключили участието в проучването преди планирания 36-месечен период от време, както и пълни данни за 36 месеца за участниците, които са приключили 36-месечното проучване; "*" = Месец 30 N за този параметър е 207; "***" = Изходно ниво N за този параметър е 270; "****" = Месец 36/ET N за този параметър е 243; "#" = g/l за Apo B.

Хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия при педиатрични пациенти на възраст 10-17 години

В едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване, последвано от фаза на отворен прием 187 момчета и момичета с менструация на възраст 10-17 години (средна възраст – 14,1 години) с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия (ФХ) или тежка хиперхолестеролемия са рандомизирани за прием на аторвастатин (n=140) или плацебо (n=47) в продължение на 26 седмици, след което всички са приемали аторвастатин в продължение на 26 седмици. Дозата на аторвастатин (веднъж дневно) е 10 mg през първите 4 седмици, след което е възходящо титрирана до 20 mg, ако нивото на LDL-C е >3,36 mmol/L. Аторвастатин значително понижава плазмените нива на общия холестерол, LDL холестерола, триглицеридите и аполипопротеин В през 26-седмичната двойно заслепена фаза. Постигната е средна стойност на LDL холестерола от 3,38 mmol/L (граници: 1,81-6,26 mmol/L) в групата с аторвастатин в сравнение с 5,91 mmol/L (граници: 3,93-9,96 mmol/L) в групата с плацебо по време на 26-седмичната двойно заслепена фаза.

В едно допълнително педиатрично изпитване на аторвастатин спрямо колестипол при пациенти с хиперхолестеролемия на възраст от 10 до 18 години е наблюдавано, че аторвастатин (n=25) предизвиква значително намаляване на LDL холестерола към седмица 26 (p<0,05) в сравнение с колестипол (n=31).

В едно изпитване с милосърдна цел при пациенти с тежка хиперхолестеролемия (включително хомозиготна хиперхолестеролемия) са включени 46 педиатрични пациенти, лекувани с аторвастатин, титриран според степента на повлияване (някои участници са приемали 80 mg



аторвастатин дневно). Изпитването е продължило 3 години: LDL холестеролът е понижен с 36%.

Не е установена дългосрочната ефикасност на лечението с аторвастатин при деца за намаляване на заболяемостта и смъртността при възрастни.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с аторвастатин при деца на възраст от 0 до под 6 години за лечение на хетерозиготна хиперхолестеролемия, и при деца на възраст от 0 до под 18 години за лечение на хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия, комбинирана (смесена) хиперхолестеролемия, първична хиперхолестеролемия, както и за профилактика на сърдечно-съдови инциденти (вижте точка 4.2).

Амлодипин

Амлодипин е инхибитор на входящия калциев йонен поток от дихидропиридиновата група (блокатор на бавните канали или антагонист на калциевите йони) и инхибира трансмембранный входящ поток на калциев йони в сърдечната и съдовата гладка мускулатура.

Механизмът на антихипертензивното действие на амлодипин се дължи на пряк релаксатанен ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм, по който амлодипин облекчава стенокардията, не е напълно изяснен, но амлодипин намалява общия исхемичен товар чрез следните две действия.

- Амлодипин разширява периферните артериоли и така намалява общото периферно съпротивление (следнатоварване), срещу което работи сърцето. Тъй като сърдечната честота остава стабилна, това обременяване на сърцето намалява миокардната консумация на енергия и кислородните нужди.
- Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва и дилатация на главните коронарни артерии и на коронарните артериоли в нормални и исхемични сегменти. Тази дилатация повишава снабдяването с кислород на миокарда при пациенти със спазъм на коронарните артерии (вариантна ангина или ангина на Prinzmetal).

При пациенти с хипертония еднократният дневен прием осигурява клинично значима редукция на кръвното налягане и в хоризонтално, и в изправено положение, през целия 24-часов интервал. Поради бавното начало на действието му, острата хипотония не е характерна за приложението на амлодипин.

При пациенти със стенокардия, еднократното дневно приложение на амлодипин удължава общото време на натоварване, времето до поява на стенокардия и времето до 1-mm депресия на ST-сегмента и намалява едновременно броя на ангинозните пристъпи и броя на приетите таблетки глицерил тринитрат.

Амлодипин не се свързва с неблагоприятни метаболитни ефекти или промени в плазмените липиди и е подходящ за употреба при пациенти с бронхиална астма, захарен диабет и подагра.

Исхемична болест на сърцето (ИБС)

Ефективността на амлодипин за профилактика на клинични инциденти при пациенти с исхемична болест на сърцето (ИБС) е оценена в независимо, многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване при 1997 пациенти: Сравнение на амлодипин спрямо еналаприл за ограничаване на появата на тромбоза (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) (CAMELOT). От тези пациенти, 663 са лекувани с амлодипин 5-10 mg, 673 пациенти са лекувани с еналаприл 10-20 mg, а 655 пациенти са лекувани с плацебо, в допълнение към стандартна терапия със статини, бета-блокери, диуретици и аспирин, в продължение на 2 години. Основните резултати за ефикасността от лечението са представени в следната таблица. Резултатите показват, че лечението с амлодипин е свързано с по-малко хоспитализации за стенокардия и процедури реваскуларизация при пациенти с ИБС.

Честота на значимите клинични събития в CAMELOT



Честота на сърдечно-съдовите събития, брой (%)				Амлодипин спрямо плацебо	
Клинични събития	Амлодипин	Плацебо	Еналаприл	Относителен риск (95% ДИ)	p-стойност
Първична крайна точка					
Нежелани сърдечно-съдови събития	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Отделни компоненти					
Коронарна реваскуларизация	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Хоспитализация за стенокардия	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Нефатален МИ	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Инсулт или ТИА	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Сърдечно-съдова смърт	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Хоспитализация поради ЗСН	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Преживян сърдечен арест	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Новопоявила се периферна съдова болест	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Съкращения: ЗСН, застойна сърдечна недостатъчност; ДИ, доверителен интервал; МИ, миокарден инфаркт; ТИА, транзиторни исхемични атаки.

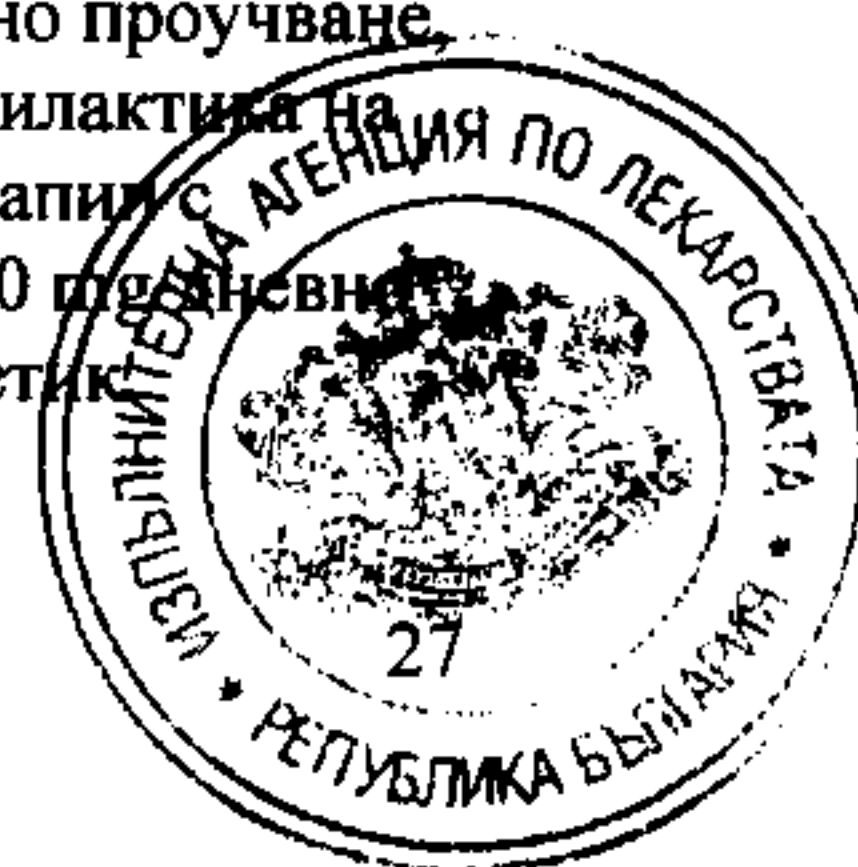
Сърдечна недостатъчност: Хемодинамични изследвания и контролирани клинични проучвания с физическо натоварване при пациенти със сърдечна недостатъчност клас II - IV по NYHA показват, че амлодипин не предизвиква клинично влошаване, оценено чрез толеранса към физическо натоварване, фракцията на изтласкване на лявата камера и клиничната симптоматика.

Плацебо-контролирано клинично проучване (PRAISE), в което са проучвани пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA, получаващи дигоксин, диуретици и ACE-инхибитори, е показало, че амлодипин не повишава риска за смъртност или комбинирана смъртност и заболяемост при пациенти със сърдечна недостатъчност.

В проследяващо, дългосрочно, плацебо-контролирано клинично проучване (PRAISE - 2) с амлодипин при пациенти със сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA без клинични симптоми или обективни данни, предполагащи подлежаща исхемична болест на сърцето, на стабилна терапия с ACE-инхибитори, дигиталис и диуретици, амлодипин няма ефект върху общата сърдечно-съдова смъртност. При същата група пациенти приложението на амлодипин е свързано с увеличена честота на случаите на белодробен оток.

Клинично проучване за профилактично лечение на остър сърдечен пристъп (ALLHAT):

Рандомизирано, двойно сляпо, оценяващо заболяемостта и смъртността клинично проучване, наречено Изпитване на антихипертензивно и липидопонижаващо лечение за профилактика на сърдечен пристъп (ALLHAT) е проведено, за да сравни по-новите лекарствена терапия с амлодипин 2,5 -10 mg/дневно (блокатор на калциевите канали) или лизиноприл 10-40 mg/дневно (ACE-инхибитор) като терапии от първа линия спрямо лечение с тиазидния диуретик хлорталидон 12,5-25 mg/дневно при лека до умерена хипертония.



Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст над 55 години са били рандомизирани и проследени средно за 4,9 години. Пациентите са имали най-малко още един рисков фактор за КБС (коронарна болест на сърцето), включително: предишен миокарден инфаркт или инсулт (>6 месеца преди включването) или документирана друго атеросклеротично ССЗ (сърдечно-съдово заболяване) (общо 51,5%), диабет тип 2 (36,1%), HDL-C<35 mg/dL (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана електрокардиографски или ехокардиографски (20,9%), тютюнопушене (21,9%).

Основната крайна цел е комбинация от фатална КБС или нефатален инфаркт на миокарда. Не се наблюдава значима разлика в първичната крайна цел между терапията с амлодипин и хлорталидон (RR: 0,98; 95% CI: 0,90-1,07; p=0,65). От вторичните крайни цели, честотата на сърдечна недостатъчност (която е част от общата комбинирана крайна сърдечно-съдова цел), е била значително по-висока в групата, приемаща амлодипин, спрямо групата за прием на хлорталидон (10,2% спрямо 7,7%; RR: 1,38; 95% CI: 1,25-1,52; p<0,001). Въпреки това обаче, няма значима разлика в общата смъртност между амлодипин и хлорталидон (RR: 0,96; 95% CI: 0,89-1,02; p=0,20).

Педиатрична популация

Употреба при деца (на възраст 6 и повече години)

При проучване, включващо 268 деца на възраст 6-17 години, предимно с вторична хипертония, сравняването на доза от 2,5 mg и 5,0 mg амлодипин, с плацебо показва, че и двете дози понижават систоличното кръвно налягане значително повече от плацебо. Разликата между двете дози не е статистически значима.

Дългосрочните ефекти на амлодипин върху растежа, пубертета и общото развитие не са проучвани. Дългосрочната ефикасност на амлодипин при терапия в детска възраст и за намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност при възрастни също не е установена.

5.2 Фармакокинетични свойства

Аторвастатин

Абсорбция

Аторвастатин се резорбира бързо след перорален прием; максимални плазмени концентрации (C_{max}) се достигат за 1 до 2 часа. Степента на резорбция нараства пропорционално на дозата на аторвастатин. Бионаличността на аторвастатин след перорален прием на аторвастатин филмирани таблетки е 95 до 99% в сравнение с бионаличността на пероралния разтвор. Абсолютната бионаличност на аторвастатин е приблизително 12%, а системната наличност на инхибиторната активност за HMG-CoA-редуктазата е приблизително 30%. Ниската системна наличност се отдава на пресистемен клирънс в гастроинтестиналната лигавица и/или пресистемен метаболизъм в черния дроб.

Разпределение

Средният обем на разпределение на аторвастатин е приблизително 381 L. Аторвастатин се свързва с плазмените протеини $\geq 98\%$.

Биотрансформация

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 до орто- и парахидроксилирани производни и различни бета-окислителни продукти. Освен другите пътища, тези съединения по-нататък се метаболизират чрез глюкурониране. Инхибирането на HMG-CoA редуктазата *in vitro* от орто- и парахидроксилираните метаболити е еквивалентно на това на аторвастатин. Приблизително 70% от циркулаторната инхибиторна активност върху HMG-CoA редуктазата се дължи на активните метаболити.

Елиминиране

Аторвастатин се елиминира главно с жлъчката след хепатален и/или екстрахепатален метаболизъм. Обаче, аторвастатин не претърпява значителна ентерохепатална рециркулация. Средният плазмен полуживот на елиминиране на аторвастатин при хора е приблизително



14 часа. Полуживотът на инхибиторната активност спрямо HMG-CoA редуктазата е приблизително 20 до 30 часа, поради участието на активните метаболити.

Аторвастатин е субстрат на чернодробните транспортери и на полипептидите, транспортиращи органични аниони 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Установено е също така, че аторвастатин е субстрат на ефлуксните транспортери Р-гликопротеин (P-gp), и протеина на резистентност на рака на гърдата (BCRP), които може да ограничат чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин.

Специални популации

Старческа възраст

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са по-високи при здрави пациенти в напреднала възраст, отколкото при млади, но ефектите по отношение на липидите са сравними с тези, наблюдавани при по-млади популации пациенти.

Педиатрична популация

В едно отворено, 8-седмично изпитване педиатрични пациенти в стадий 1 (n=15) и стадий ≥ 2 (n=24) по Танер, на възраст 6-17 години, с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия и изходна стойност на LDL-C ≥ 4 mmol/L, са лекувани съответно с 5 или 10 mg аторвастатин таблетки за дъвчене или 10 или 20 mg филмирани таблетки аторвастатин веднъж дневно. Телесното тегло е единственият значим ковариат във ФК модел на популацията с аторвастатин. Видимият клирънс на аторвастатин, приеман перорално при педиатрични пациенти, изглежда сходен с този при възрастните при алометрично скалиране по телесно тегло. Сходно понижение на LDL-C и TC е наблюдавано при различните дозировки на аторвастатин и о-хидроксиаторвастатин.

Пол

Концентрациите на аторвастатин и неговите активни метаболити при жени се различават от тези при мъже (жени: приблизително 20% по-високи за C_{max} и приблизително 10% по-ниски за AUC). Тези различия са без клинично значение, което води до това, че няма клинично значими разлики в ефекта върху липидите сред мъжете и жените.

Бъбречно увреждане

Бъбречното заболяване не оказва влияние върху плазмените концентрации или ефекта върху липидите на аторвастатин и неговите активни метаболити.

Чернодробно увреждане

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са значително повишени (приблизително 16 пъти за C_{max} и 11 пъти за AUC) при пациенти с хронична алкохолна чернодробна болест (Child-Pugh B).

Полиморфизъм на SLCO1B1

Чернодробното захващане на всички инхибитори на HMG-CoA редуктазата, в т.ч. аторвастатин, включва транспортния протеин OATP1B1. При пациенти с полиморфизъм на SLCO1B1 съществува риск от повишена експозиция на аторвастатин, което може да доведе до увеличаване риска от рабдомиолиза (вж. точка 4.4). Полиморфизъм на гена, кодиращ OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) е свързан с 2,4-кратно повишена експозиция на аторвастатин (AUC) спрямо индивиди без този генотипен вариант (c.521TT). При тези пациенти е възможно и генетично увредена функция на чернодробно захващане. Не са известни възможните последици за ефективността.

Амлодипин

Абсорбция

След перорално приложение на терапевтични дози амлодипин се абсорбира добре, като максималните плазмени концентрации настъпват между 6 и 12 часа след приема. Установено е,



че абсолютната бионаличност на амлодипин е между 64 и 80%. Бионаличността на амлодипин не се променя от приема на храна.

Разпределение

Обемът на разпределение е приблизително 21 L/kg. Данните от *in vitro* проучвания показват, че приблизително 97,5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини.

Биотрансформация/елиминиране

Крайният плазмен полуживот е около 35-50 часа и се достига при еднократно дневно приложение. Амлодипин се метаболизира в значителна степен от черния дроб до неактивни метаболити, като в урината се екскретират 10% от лекарството в непроменен вид и 60% от метаболитите.

Специални популации

Чернодробно нарушение

Налични са много ограничени данни за приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно нарушение. Пациентите с чернодробна недостатъчност имат понижен клирънс на амлодипин, водещ до по-дълъг полуживот и повишаване стойностите на AUC с приблизително 40-60%.

Старческа възраст

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации е сходно при индивиди в напреднала възраст и по-млади индивиди. При пациенти в напреднала възраст клирънсът на амлодипин е с тенденция към намаляване, което води до увеличаване на AUC и времето на елиминационен полуживот. Нарастване на AUC и елиминационният полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност е било според очакваното за съответната възрастова група.

Педиатрична популация

Проведено е популационно фармакокинетично проучване при 74 деца с хипертония на възраст от 1 до 17 години (34 пациенти на възраст от 6 до 12 години и 28 пациенти на възраст от 13 до 17 години), получаващи амлодипин в дози между 1,25 mg и 20 mg, приемани еднократно или двукратно дневно. При децата от 6 до 12 години и при юношите от 13 до 17 години, типичният перорален клирънс (CL/F) е бил съответно 22,5 и 27,4 L/час при момчета и 16,4 и 21,3 L/час при момичета. Наблюдавана е голяма вариабилност на експозицията между индивидите. Съобщените данни при деца под 6 години са ограничени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Аторвастатин

Аторвастатин е показал отрицателни резултати за мутагенност и кластогенен потенциал при група от 4 изследвания *in vitro* и 1 анализ *in vivo*. Установено е, че аторвастатин не е карциногенен при плъхове, въпреки че при високи дози, прилагани на мишки (водещи до 6-11 пъти по-висока 24-часова експозиция (AUC), достигната при хора при прием на най-високите препоръчителни дози) са наблюдавани хепатоцелуларни аденоми при мъжки индивиди и хепатоцелуларни карциноми при женски. Експериментални проучвания с животни са показали, че инхибиторите на HMG-CoA редуктазата могат да повлияят развитието на ембриона или фетуса. При плъхове, зайци и кучета аторвастатин не е показал ефект върху фертилитета и не е бил тератогенен, въпреки че при токсични дози за майката е наблюдавана фетална токсичност при плъхове и зайци. Наблюдавано е забавяване в развитието и намалена следродилна преживяемост на потомството при плъхове при експозиция на майката на високи дози от аторвастатин. Има доказателства за плацентарен трансфер при плъхове. При плъхове плазмените концентрации на аторвастатин са сходни с тези в майчиното мляко. Не е известно дали аторвастатин или неговите метаболити се екскретират в майчиното мляко при хора.

Амлодипин



Репродуктивна токсичност

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват закъсняване на датата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена жизнеспособност на потомството при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози при хора, изчислени на база mg/kg.

Нарушения във фертилитета

Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки - 64 дни и женски - 14 дни преди оплождане) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти* по-високи от максималната препоръчителна за хора доза от 10 mg/m², изчислена на база mg/m²). В друго проучване при плъхове, при което мъжки плъхове са третирани с амлодипин безилат 30 дни, с доза сравнима с дозата при хора, изчислена на база mg/kg, са установени понижени плазмени фоликулостимулиращ хормон и тестостерон, както и понижени плътност на спермата и брой на зрели сперматиди и сертолиевы клетки.

Карциногенеза, мутагенеза

Няма данни за карциногенност при плъхове и мишки, третирани две години с амлодипин в диетата в концентрации, изчислени да осигурят дневни дозови нива от 0,5, 1,25 и 2,5 mg/kg/ден. Най-високата доза (при мишки - близка до, а при плъхове – два пъти* по-висока от максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg, изчислена за mg/m²) е била близка до максимално допустимата доза за мишки, но не и за плъхове.

Проучвания за мутагенност не показват лекарствено-обусловени ефекти нито на генно, нито на хромозомно ниво.

* Изчислена за пациенти с тегло 50 kg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

калциев карбонат,
микрокристална целулоза,
прежелатинизирано (царевично) нишесте,
кроскармелоза натрий,
калциев оксид,
натриев нишестен гликолат, тип А,
хидроксипропилцелулоза,
полисорбат 80,
колоиден безводен, силициев диоксид,
магнезиев стеарат.

Обвивка на таблетката:

частично хидролизиран поли(винилов алкохол),
титанов диоксид (E171),
макрогол 4000,
талк.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност



24 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Данни за опаковката

30 и 90 филмирани таблетки са опаковани в бяла, непрозрачна блистерна опаковка от PA/Al/PVC//Al и кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapest
Gyömrői út 19-21.
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Амлатор 10 mg/5 mg филмирани таблетки: 20110295
Амлатор 10 mg/10 mg филмирани таблетки: 20110296
Амлатор 20 mg/5 mg филмирани таблетки: 20110297
Амлатор 20 mg/10 mg филмирани таблетки: 20110298

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

04.05.2014/30.08.2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

18.01.2025

