

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Lirtonen 5 mg/10 mg filmsko obložene tablete  
Lirtonen 10 mg/10 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

#### Lirtonen 5 mg/10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 10 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega atorvastatinata trihidrata).

#### Lirtonen 10 mg/10 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki amlodipinijevega besilata) in 10 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega atorvastatinata trihidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

#### Lirtonen 5 mg/10 mg filmsko obložene tablete

Okrogle, bele do skoraj bele, bikonveksne, filmsko obložene tablete, s premerom 6,0 mm ± 0,3 mm.

#### Lirtonen 10 mg/10 mg filmsko obložene tablete

Okrogle, modre, bikonveksne, filmsko obložene tablete, s premerom 6,0 mm ± 0,3 mm.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lirtonen je indicirano pri odraslih za preprečevanje kardiovaskularnih dogodkov pri bolnikih s hipertenzijo, ki imajo sočasno tri kardiovaskularne dejavnike tveganja, z normalnimi do blago povišanimi ravni holesterola in brez klinično izražene koronarne bolezni srca, pri katerih sočasna uporaba amlodipina in majhnega odmerka atorvastatina velja za ustrezno v skladu s trenutnimi smernicami za zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Lirtonen je treba uporabiti, kadar odziv na dieto in druge nefarmakološke ukrepe ni zadosten.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Običajni začetni odmerek je 5 mg/10 mg enkrat na dan.

Če je ugotovljeno, da bolnik potrebuje intenzivnejše obvladovanje krvnega tlaka, se lahko uporabi odmerek 10 mg/10 mg enkrat na dan.

Zdravilo Lirtonen je mogoče uporabljati samostojno ali v kombinaciji z antihipertenzivnimi zdravili, ne sme pa se ga jemati v kombinaciji z drugim zaviralcem kalcijevih kanalčkov ali drugim statinom.

#### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 4.4 in poglavje 5.2).

#### *Okvara jeter*

Zdravilo Lirtonen je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter (glejte poglavje 4.3).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost kombinacije amlodipin/atorvastatin pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani, zato uporaba zdravila Lirtonen v tej populaciji ni priporočljiva.

#### *Starejši bolniki*

Pri starejših bolnikih odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 5.2).

#### *Uporaba v kombinaciji z drugimi učinkovinami*

Pri sočasni uporabi ciklosporina odmerki atorvastatina ne sme preseči 10 mg (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki sočasno z atorvastatinom jemljejo elbasvir/grazoprevir, protivirusni učinkovini za zdravljenje infekcij z virusom hepatitisa C, ali letermovir za profilakso infekcije s citomegalovirusom, odmerki atorvastatina ne sme presegati 20 mg/dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Uporaba atorvastatina pri bolnikih, ki sočasno s ciklosporinom jemljejo letermovir, ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### Način uporabe

Zdravilo Lirtonen je namenjeno za peroralno uporabo.

Odmerke lahko bolnik vzame ob katerem koli času dneva, s hrano ali brez nje.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Lirtonen je kontraindicirano pri bolnikih:

- ki so preobčutljivi na derivate dihidropiridina\*, učinkovini amlodipin in atorvastatin ali na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- ki imajo aktivno bolezen jeter ali nepojasnjeno dolgotrajno zvišanje vrednosti transaminaz v serumu, ki presegajo 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti;
- med nosečnostjo in dojenjem ter pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcijske zaščite (glejte poglavje 4.6);
- v kombinaciji z itraconazolom, ketokonazolom in telitromicinom (glejte poglavje 4.5);
- ki imajo hudo hipotenzijo;
- ki so v šoku (vključno s kardiogenim šokom);
- ki imajo obstrukcijo iztočnega dela levega prekata (npr. močno izraženo aortno stenozo);
- ki imajo hemodinamsko nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu;
- ki se zdravijo z glekaprevirjem/pibrentasvirjem, protivirusnima učinkovinama za zdravljenje infekcij z virusom hepatitisa C.

\*Amlodipin je dihidropiridinski zaviralec kalcijevih kanalčkov.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Srčno popuščanje

Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno. V dolgotrajni, s placebom primerjani študiji pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred III in IV po klasifikaciji newyorškega združenja za srce [NYHA – New York Heart Association]) so poročali o večji incidenci pljučnega edema v skupini, ki je

prejemala amlodipin, v primerjavi s skupino, ki je prejemala placebo (glejte poglavje 5.1). Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za nadaljnje kardiovaskularne zaplete in umrljivost.

#### Okvara jeter

Laboratorijske preiskave delovanja jeter je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, redno med zdravljenjem ter pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki ali simptomi, ki nakazujejo na poškodbo jeter. Bolnike z zvišanimi ravnmi transaminaz je treba spremljati, dokler nepravilnosti ne izginejo.

Če zvišanje vrednosti ALT ali AST, ki presega 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN – Upper Limit of Normal), traja, je treba zdravljenje ukiniti.

Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas izločanja amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so večje; priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila izoblikovana.

Ker zdravilo Lirtonen vsebuje atorvastatin, ga je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki zaužijejo velike količine alkohola, in pri bolnikih z okvaro jeter in/ali anamnezo bolezni jeter.

#### Učinki na skeletne mišice

Tako kot drugi zaviralci reduktaze HMG CoA lahko tudi atorvastatin prizadene skeletne mišice in povzroči mialgijo, miozitis in miopatijo, ki lahko v redkih primerih napredujejo v rabdomiolizo, za katero so značilni izrazito zvišanje vrednosti kreatin kinaze (CK) (> 10-kratna ULN), mioglobinemija in mioglobinurija, kar lahko povzroči odpoved ledvic in je lahko v redkih primerih smrtno nevarno.

Pri asimptomatskih bolnikih, ki se zdravijo s statinom, redna kontrola ravni CK oziroma drugih mišičnih encimov ni priporočljiva. Spremljanje ravni CK je priporočljivo pred začetkom vsakega zdravljenja s statini ter med takšnim zdravljenjem pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za rabdomiolizo in tistih z mišičnimi simptomi (glejte spodaj).

Med zdravljenjem z nekaterimi statini oziroma po njem so zelo redko poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM – Immune-Mediated Necrotizing Myopathy). Klinični znaki IMNM so trdovratna oslabeledost proksimalnih mišic in povišana vrednost kreatin kinaze v serumu, ki vztrajata kljub prekinitvi zdravljenja s statini, prisotnost protiteles proti reduktazi HMG CoA in izboljšanje ob zdravljenju z imunosupresivnimi zdravili.

#### *Pred zdravljenjem*

Zdravilo Lirtonen je treba predpisati previdno bolnikom, ki imajo predispozicijske dejavnike za rabdomiolizo. Vrednost kreatin kinaze (CK) je treba pred začetkom zdravljenja s statini določiti v primeru:

- okvare ledvic,
- hipotiroidizma,
- osebne ali družinske anamneze prirojenih bolezni mišic,
- anamneze toksičnih učinkov na mišice med predhodno uporabo statina ali fibrata,
- bolezni jeter v anamnezi in/ali v primeru čezmernega uživanja alkohola,
- pri starejših bolnikih (starost > 70 let) je treba potrebo po takšnem merjenju oceniti glede na prisotnost predispozicijskih dejavnikov za rabdomiolizo,
- okoliščin, ko se lahko pojavi povečana plazemska koncentracija, kot v primeru medsebojnih interakcij (glejte poglavje 4.5) ali pri posebnih skupinah bolnikov, vključno z genetskimi podskupinami (glejte poglavje 5.2).

V takšnih okoliščinah je treba tveganje zdravljenja pretehtati v primerjavi z možnimi koristmi; priporočljivo je klinično spremljanje.

Če je izhodiščna vrednost CK zelo visoka (> 5-kratna ULN), se zdravljenja ne sme začeti.

#### *Merjenje ravni kreatin kinaze*

Ravni kreatin kinaze (CK) se ne sme meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za zvišanje vrednosti CK, ker je interpretacija vrednosti v takšnih primerih težavna. Če je izhodiščna vrednost CK zelo visoka ( $> 5$ -kratna ULN), je treba za potrditev izvida vrednosti sistematično ponovno izmeriti čez 5 do 7 dni.

#### Med zdravljenjem

- Bolnikom je treba naročiti, da morajo zdravnika takoj obvestiti o nepojasnjenih bolečinah v mišicah, krčih v mišicah ali šibkosti mišic, zlasti če te simptome spremlja splošno slabo počutje ali zvišana telesna temperatura.
- Če se takšni simptomi pojavijo med zdravljenjem z zdravilom Lirtonen, je treba izmeriti vrednosti CK. Če je vrednost pomembno povišana ( $> 5$ -kratna ULN), je treba z zdravljenjem prenehati.
- Če so mišični simptomi hudi in povzročajo težave/nelagodje v vsakodnevnem življenju, je treba razmisliti o ukinitvi zdravljenja, tudi če je vrednost CK  $\leq 5$ -kratna ULN.
- Če simptomi izginejo in se vrednost CK normalizira, se lahko razmisli o ponovni uvedbi zdravila Lirtonen v najmanjšem odmerku, vendar je potrebno natančno spremljanje.
- Če se pojavi klinično pomembno zvišanje vrednosti CK ( $> 10$ -kratna ULN), če je diagnosticirana rabdomioliza ali če obstaja sum nanjo, je treba uporabo zdravila Lirtonen ukiniti.

Amlodipin nima vpliva na laboratorijske parametre.

#### Miastenija gravis in očesna miastenija

V nekaj primerih so poročali, da statini *de novo* povzročijo ali poslabšajo predhodno obstoječo miastenijo gravis ali očesno miastenijo (glejte poglavje 4.8). V primeru poslabšanja simptomov je treba uporabo zdravila Lirtonen ukiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

#### Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili

Tako kot pri drugih zdravilih iz skupine statinov se tveganje za rabdomiolizo poveča, če je zdravilo Lirtonen uporabljeno sočasno z določenimi zdravili, ki lahko povečajo koncentracijo atorvastatina v plazmi, kot so močni zaviralci encima CYP3A4 ali prenašalnih beljakovin (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, letermovir in zaviralci proteaze HIV, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem, tipranavirjem/ritonavirjem itd.). Tveganje za miopatijo lahko poveča tudi sočasna uporaba gemfibrozila in drugih derivatov fibrične kisline, protivirusnih zdravil za zdravljenje infekcij z virusom hepatitisa C (HCV) (npr. boceprevirja, telaprevirja, elbasvirja/grazoprevirja, ledipasvirja/sofosbuvirja), eritromicina, niacina, ezetimiba ali kolhicina. Če je mogoče, je treba namesto o zdravljenju s temi zdravili razmisliti o drugih možnostih zdravljenja, pri katerih ni medsebojnih interakcij.

Če je sočasna uporaba teh zdravil z zdravilom Lirtonen nujna, je treba natančno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja, priporočljivo pa je, da se takšne bolnike ustrezno klinično spremlja (glejte poglavje 4.5).

Zdravila Lirtonen se ne sme uporabljati sočasno z zdravili za sistemske uporabe, ki vsebujejo fusidno kislino, ali v 7 dneh po zaključku zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, pri katerih je sistemska uporaba fusidne kisline nujno potrebna, je treba zdravljenje s statini prekiniti za čas trajanja zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, ki so sočasno prejemali fusidno kislino in statine, so poročali o primerih rabdomiolize (vključno s smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma obvestijo zdravnika, če se jim pojavijo kakršni koli simptomi mišične šibkosti, bolečine ali občutljivosti mišic.

Zdravljenje s statini se lahko ponovno uvede 7 dni po zadnjem odmerku fusidne kisline.

V izjemnih okoliščinah, ko je potrebno podaljšano sistemske zdravljenje s fusidno kislino, npr. pri zdravljenju hujših infekcij, se potreba po sočasnem dajanju zdravila Lirtonen in fusidne kisline lahko ocenjuje le od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

#### Preprečevanje možganske kapi z agresivnim zmanjševanjem vrednosti holesterola (SPARCL – Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)

*Post hoc* analiza podvrst možganske kapi pri bolnikih brez koronarne bolezni srca, ki so pred kratkim imeli možgansko kap ali tranzitorno ishemično atako (TIA), je v primerjavi s placebom pokazala večjo incidenco hemoragične možganske kapi pri bolnikih, ki so zdravljenje začeli z 80 mg atorvastatina. Večje tveganje je bilo zlasti opazno pri bolnikih s predhodno hemoragično možgansko kapjo ali lakunarnim možganskim infarktom ob vstopu v študijo. Razmerje tveganj in koristi uporabe atorvastatina v odmerku 80 mg pri bolnikih s predhodno hemoragično možgansko kapjo ali lakunarnim možganskim infarktom je negotovo; pred uvedbo zdravljenja je treba natančno pretehtati možno tveganje za hemoragično možgansko kap (glejte poglavje 5.1).

#### Intersticijska bolezen pljuč

Med uporabo nekaterih statinov so poročali o izjemnih primerih intersticijske bolezni pljuč, ki se je pojavila zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Med značilnimi znaki, ki se lahko pojavijo, so dispneja, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če obstaja sum na intersticijsko bolezen pljuč, je treba ukiniti zdravljenje s statinom.

#### Sladkorna bolezen

Nekateri podatki kažejo, da statini kot skupina zdravil zvišajo raven glukoze v krvi ter lahko pri nekaterih bolnikih z velikim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni povzročijo stopnjo hiperglikemije, pri kateri je primerno enako formalno zdravljenje kot pri sladkorni bolezni. Vendar to tveganje ne sme biti razlog za prenehanje zdravljenja s statini, saj zmanjšanje vaskularnega tveganja pri uporabi statinov odtehta omenjeno tveganje. Bolnike, pri katerih obstaja tveganje (glukoza na tešče od 5,6 mmol/l do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m<sup>2</sup>, povišane vrednosti trigliceridov, hipertenzija), je treba tako klinično kot biokemično spremljati v skladu z nacionalnimi smernicami.

#### Zdravilo Lirtonen vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Interakcije, povezane s kombinacijo učinkovin v tem zdravilu

Podatki študije o medsebojnem delovanju zdravil, v kateri so pri zdravih preiskovancih proučevali sočasno uporabo 10 mg amlodipina in 80 mg atorvastatina, kažejo, da se farmakokinetika amlodipina med sočasno uporabo teh dveh učinkovin ne spremeni. Učinka amlodipina na C<sub>max</sub> atorvastatina niso ugotovili, AUC atorvastatina pa se je v prisotnosti amlodipina povečala za 18 % (90-% IZ [109–127 %]).

Študij medsebojnega delovanja med zdravilom Lirtonen in drugimi zdravili niso izvedli, opravili pa so študije s posameznima učinkovinama, amlodipinom in atorvastatinom, kot je opisano spodaj.

#### Interakcije, povezane z amlodipinom

##### Nepriporočljiva sočasna uporaba

##### *Dantrolen (infuzija)*

Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in kardiovaskularni kolaps s smrtnim izidom, povezana s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so dovzetni za razvoj maligne hipertermije in pri zdravljenju maligne hipertermije. Z upoštevanjem navedenega se je zato sočasni uporabi amlodipina in dantrolena potrebno izogibati (glejte poglavje 4.4).

##### Sočasna uporaba, pri kateri je potrebna previdnost

### *Baklofen*

Povečanje antihipertenzivnega učinka. Če je potrebno, je treba spremljati arterijski krvni tlak in prilagoditi odmerek antihipertenzivnega zdravila.

### *Zaviralci CYP3A4*

Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci CYP3A4 (zaviralci proteaz, azolni antimikotiki, makrolidni antibiotiki, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu, s čimer se poveča tveganje za hipotenzijo. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo zato potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

### *Induktorji CYP3A4*

Ob sočasni uporabi znanih induktorjev CYP3A4 se lahko spremeni plazemska koncentracija amlodipina. Zato je treba med sočasnim zdravljenjem in po njem, zlasti pri zdravljenju z močnimi induktorji encima CYP3A4 (npr. rifampicinom, šentjanževko, karbamazepinom, fenobarbitalom, fenitoinom, fosfenitoinom, primidonom), spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Sočasna uporaba amlodipina in uživanje grenivk ali grenivkega soka ni priporočljivo, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

### Učinki amlodipina na druga zdravila

Učinki amlodipina na znižanje krvnega tlaka prispevajo k učinkom drugih zdravil, ki imajo antihipertenzivne lastnosti, na znižanje krvnega tlaka.

### *Takrolimus*

Obstaja tveganje za zvišanje ravni takrolimusa v krvi ob sočasni uporabi amlodipina, vendar farmakokinetični mehanizem tega medsebojnega delovanja ni popolnoma jasn. Da bi se izognili škodljivim učinkom takrolimusa, je treba pri bolnikih, ki se zdravijo s takrolimusom, ob uporabi amlodipina skrbno spremljati raven takrolimusa v krvi in po potrebi prilagoditi njegov odmerek.

### *Zaviralci kinaze, tarče rapamicina pri sesalcih (mTOR – mechanistic Target Of Rapamycin)*

Zaviralci mTOR, kot so sirolimus, temsirolimus in everolimus, so substrati CYP3A. Amlodipin je šibek zaviralec CYP3A. Ob sočasni uporabi zaviralcev mTOR in amlodipina lahko amlodipin poveča izpostavljenost zaviralcem mTOR.

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina ali varfarina.

### Sočasne uporabe, ki jih je treba upoštevati

#### *Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa-1 v urologiji (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulozin, terazosin)*

Povečanje hipotenzivnega učinka. Tveganje za hudo ortostatsko hipotenzijo.

### *Amifostin*

Povečanje hipotenzivnega učinka zaradi aditivnih neželenih učinkov.

### *Imipraminski antidepresivi, antipsihotiki*

Večji antihipertenzivni učinek in večje tveganje za ortostatsko hipotenzijo (aditivni učinek).

### *Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta pri srčnem popuščanju (bisoprolol, karvedilol, metoprolol)*

Tveganje za hipotenzijo in srčno popuščanje pri bolnikih z latentnim ali neobvladanim srčnim popuščanjem (*in vitro* negativen inotropni učinek dihidropiridinov, ki se razlikuje glede na zdravilo in lahko prispeva k negativnim inotropnim učinkom antagonistov adrenergičnih receptorjev beta). Sočasno

zdravljenje z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko minimizira refleksno simpatično reakcijo, ki se sproži v primeru čezmernih hemodinamskih učinkov.

#### *Kortikosteroid, tetrakozaktid*

Zmanjšanje antihipertenzivnega učinka (zastajanje vode in natrija kot učinek kortikosteroidov).

#### *Drugi antihipertenzivi*

Sočasna uporaba amlodipina z drugim antihipertenzivnim zdravilom (antagonistom adrenergičnih receptorjev beta, blokatorjem receptorjev za angiotenzin II (ARB), diuretikom, zaviralcem ACE) lahko zveča učinek amlodipina na znižanje krvnega tlaka. O zdravljenju z organskimi nitrati (npr. gliceriltrinitratom) ali drugimi vazodilatatorji je treba skrbno razmisliti.

#### *Sildenafil*

Enkratni odmerek 100 mg sildenafila pri osebah z esencialno hipertenzijo ni vplival na farmakokinetične parametre amlodipina. Kadar sta bila amlodipin in sildenafil uporabljeni v kombinaciji, je vsak od njiju neodvisno učinkoval na znižanje krvnega tlaka.

#### *Ciklosporin*

Študij medsebojnega delovanja med ciklosporinom in amlodipinom pri zdravih prostovoljcih ali drugih populacijah, razen pri bolnikih z ledvičnim presadkom, pri katerih so opazili spremenljiva povečanja koncentracij ciklosporina, izmerjenih tik pred naslednjim odmerkom (za povprečno 0–40 %), niso izvedli. Pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki prejemajo amlodipin, je treba razmisliti o spremljanju koncentracij ciklosporina in zmanjšanju odmerka ciklosporina, če je to potrebno.

Študije interakcij so tudi pokazale, da cimetidin, atorvastatin, aluminijeve/magnezijske soli in digoksin nimajo vpliva na farmakokinetiko amlodipina.

#### Učinki sočasno uporabljenih zdravil na atorvastatin

Atorvastatin se presnavlja s citokromom P450 3A4 (CYP3A4) in je substrat za jetrne prenašalce, in sicer za organske anione prenašalni polipeptid 1B1 (OATP1B1 – Organic Anion-Transporting Polypeptide 1B1) in 1B3 (OATP1B3). Presnovki atorvastatina so substrati za OATP1B1. Ugotovili so tudi, da je atorvastatin substrat za izločevalni prenašalec P-glikoprotein (P-gp) in beljakovino, ki posreduje odpornost na zdravila za zdravljenje raka dojke (BCRP – Breast Cancer Resistance Protein), kar lahko omejuje črevesno absorpcijo atorvastatina in njegovo izločanje z žolcem (glejte poglavje 5.2). Sočasna uporaba z zaviralci CYP3A4 ali zaviralci prenašalnih beljakovin lahko povzroči povečano koncentracijo atorvastatina v plazmi in povečano tveganje za miopatijo. Tveganje se lahko poveča tudi ob sočasni uporabi atorvastatina in drugih zdravil, ki lahko povzročijo miopatijo, kot so derivati fibrične kisline in ezetimib (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### *Zaviralci CYP3A4*

Ugotovili so, da močni zaviralci CYP3A4 znatno povečajo koncentracijo atorvastatina (glejte preglednico 1 in specifične informacije v nadaljevanju). Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ciklosporina, telitromicina, klaritromicina, delavirdina, stiripentola, ketokonazola, vorikonazola, itrakonazola, posakonazola, nekaterih protivirusnih zdravil za zdravljenje infekcij s HCV (npr. elbasvir/grazoprevir) in zaviralcev proteaze HIV, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem itd.) se je treba izogniti, če je mogoče. V primerih, ko se sočasni uporabi teh zdravil z atorvastatinom ne moremo izogniti, je treba razmisliti o uporabi manjšega začetnega in manjšega največjega odmerka atorvastatina, priporočljivo pa je tudi ustrezno klinično spremljanje bolnika (glejte preglednico 1).

Zmerni zaviralci CYP3A4 (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil in flukonazol) lahko povečajo koncentracijo atorvastatina v plazmi (glejte preglednico 1). Ob sočasni uporabi eritromicina in statinov so opazili povečano tveganje za pojav miopatije. Študij medsebojnega delovanja, s katerimi bi ocenili učinke amjodaron ali verapamila na atorvastatin, niso izvedli. Za amjodaron in verapamil je znano, da

zavirata delovanje encima CYP3A4, sočasna uporaba z atorvastatinom pa lahko vodi do povečane izpostavljenosti atorvastatinu. Zato je pri sočasni uporabi atorvastatina z zmernimi zaviralci CYP3A4 treba razmisliti o uporabi manjšega največjega odmerka atorvastatina, priporočljivo pa je tudi ustrezno klinično spremljanje bolnika. Ustrezno klinično spremljanje bolnika je priporočljivo pri uvedbi ali po prilagoditvi odmerka zaviralca.

#### *Induktorji CYP3A4*

Sočasna uporaba atorvastatina z induktorji citokroma P450 3A (npr. efavirenzom, rifampicinom, šentjanževko, karbamazepinom, fenobarbitalom, fenitoinom, fosfenitoinom, primidonom) lahko v različni meri zmanjša koncentracijo atorvastatina v plazmi. Zaradi dvojnega mehanizma medsebojnega delovanja z rifampicinom (indukcija citokroma P450 3A in zaviranje jetrnega privzemnega prenašalca OATP1B1) je atorvastatin in rifampicin priporočljivo uporabiti hkrati, kajti kasnejša uporaba atorvastatina po predhodni uporabi rifampicina je bila povezana z bistvenim zmanjšanjem koncentracije atorvastatina v plazmi. Učinek rifampicina na koncentracijo atorvastatina v hepatocitih ni znan, vendar pa je treba učinkovitost zdravljenja pri bolnikih pozorno spremljati, če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti.

#### *Zaviralci prenašalcev*

Zaviralci prenašalnih beljakovin lahko povečajo sistemsko izpostavljenost atorvastatinu. Ciklosporin in letermovir sta oba zaviralca prenašalcev, ki sodelujejo pri razporeditvi atorvastatina, tj. OATP1B1/1B3, P-gp in BCRP, zaradi česar se poveča sistemsko izpostavljenost atorvastatinu (glejte preglednico 1). Učinek zaviranja jetrnih privzemnih prenašalcev na izpostavljenost atorvastatinu v hepatocitih ni znan. Če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, je treba zmanjšati odmerek in klinično spremljati učinkovitost zdravljenja (glejte preglednico 1).

Uporaba atorvastatina pri bolnikih, ki sočasno s ciklosporinom jemljejo letermovir, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

#### *Gemfibrozil/derivati fibrične kisline*

Uporaba fibratov samih je občasno povezana s pojavom z mišicami povezanih dogodkov, vključno z rabdomiolizo. Tveganje za te pojave se lahko poveča pri sočasni uporabi derivatov fibrične kisline in atorvastatina. Če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek atorvastatina, ki še zagotavlja terapevtski učinek, in bolnike ustrezno spremljati (glejte poglavje 4.4).

#### *Ezetimib*

Uporaba ezetimiba samega je povezana s pojavom z mišicami povezanih dogodkov, vključno z rabdomiolizo. Tveganje za te pojave se zato lahko poveča pri sočasni uporabi ezetimiba in atorvastatina. Priporočljivo je ustrezno klinično spremljanje takih bolnikov.

#### *Holestipol*

Če je bil holestipol uporabljen sočasno z atorvastatinom, so bile plazemske koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov manjše (razmerje koncentracije atorvastatina: 0,74). Vendar pa je bil učinek na lipide večji, če sta bila atorvastatin in holestipol uporabljena skupaj, kot če je bilo vsako zdravilo uporabljeno posebej.

#### *Fusidna kislina*

Pri sočasni sistemski uporabi fusidne kisline in statinov se lahko poveča tveganje za miopatijo, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem tega medsebojnega delovanja (ali gre za farmakodinamično, farmakokinetično ali oboje) še ni znan. Obstajajo poročila o rabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo.

Če je sistemsko zdravljenje s fusidno kislino nujno, je treba zdravljenje z atorvastatinom prekiniti za čas trajanja zdravljenja s fusidno kislino (glejte poglavje 4.4).

#### *Kolhicin*

Čeprav študij medsebojnega delovanja atorvastatina in kolhicina niso izvedli, so pri sočasni uporabi atorvastatina in kolhicina poročali o primerih miopatije, zato je ob predpisovanju atorvastatina v kombinaciji s kolhicinom potrebna previdnost.

#### Učinek atorvastatina na zdravila, ki se uporabljajo sočasno

##### *Digoksin*

Med sočasno uporabo večkratnih odmerkov digoksina in 10 mg atorvastatina se je koncentracija digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja nekoliko povečala. Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno spremljati.

##### *Peroralni kontraceptivi*

Sočasna uporaba atorvastatina s peroralnimi kontraceptivi je zvečala koncentracijo noretindrona (noretisterona) in etinilestradiola v plazmi.

##### *Varfarin*

V klinični študiji, kjer so bolniki prejeli kronično zdravljenje z varfarinom, je sočasna uporaba 80 mg atorvastatina in varfarina v prvih 4 dneh uporabe povzročila majhno skrajšanje protrombinskega časa za približno 1,7 sekunde; ta se je normaliziral v 15 dneh uporabe atorvastatina.

Čeprav so poročali le o zelo redkih primerih klinično pomembnega medsebojnega delovanja z antikoagulantmi, je treba pri bolnikih, ki prejema kumarinske antikoagulate, pred pričetkom zdravljenja in med zgodnjim zdravljenjem z atorvastatinom dovolj pogosto določati protrombinski čas, da zagotovimo, da ne prihaja do pomembnih sprememb protrombinskega časa. Ko zabeležimo stabilen protrombinski čas, lahko le-tega spremljamo v razmikih, ki jih običajno priporočajo za bolnike, ki prejema kumarinske antikoagulate. Če se odmerek atorvastatina spremeni ali se zdravljenje z atorvastatinom prekine, je treba postopek ponoviti. Pri bolnikih, ki niso prejeli antikoagulantov, zdravljenje z atorvastatinom ni bilo povezano s krvavitvami ali s spremembami protrombinskega časa.

Preglednica 1: Učinek sočasno uporabljenih zdravil na farmakokinetiko atorvastatina

| Sočasno uporabljeno zdravilo in režim odmerjanja                                                     | Atorvastatin                  |                               |                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                      | Odmerek (mg)                  | Razmerje AUC <sup>&amp;</sup> | Klinično priporočilo <sup>#</sup>                                                                                                                     |
| glekaprevir 400 mg enkrat na dan/<br>pibrentasvir 120 mg enkrat na dan,<br>7 dni                     | 10 mg enkrat na dan, 7 dni    | 8,3                           | Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo glekaprevir ali pibrentasvir, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).                                     |
| tipranavir 500 mg dvakrat na dan/<br>ritonavir 200 mg dvakrat na dan,<br>8 dni (od 14. do 21. dneva) | 40 mg prvi dan, 10 mg 20. dan | 9,4                           | Če je sočasna uporaba atorvastatina nujna, odmerek atorvastatina ne sme preseči 10 mg na dan. Priporočljivo je klinično spremljanje takšnih bolnikov. |
| telaprevir 750 mg vsakih 8 ur,<br>10 dni                                                             | 20 mg, enkratni odmerek       | 7,9                           |                                                                                                                                                       |
| ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stabilni odmerek                                                          | 10 mg enkrat na dan, 28 dni   | 8,7                           |                                                                                                                                                       |
| lopinavir 400 mg dvakrat na dan/<br>ritonavir 100 mg dvakrat na dan,<br>14 dni                       | 20 mg enkrat na dan, 4 dni    | 5,9                           | Ni specifičnih priporočil. Kombinacija amlodipin/atorvastatin vsebuje 10 mg atorvastatina.                                                            |
| klaritromicin 500 mg dvakrat na dan, 9 dni                                                           | 80 mg enkrat na dan, 8 dni    | 4,5                           |                                                                                                                                                       |
| sakinavir 400 mg dvakrat na dan/<br>ritonavir (300 mg dvakrat na dan od 5.                           | 40 mg enkrat na dan, 4 dni    | 3,9                           |                                                                                                                                                       |

|                                                                                                              |                               |        |                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| do 7. dneva, zvečanje na 400 mg dvakrat na dan 8. dan) od 4. do 18. dneva, 30 minut po odmerku atorvastatina |                               |        |                                                                                                                                         |
| darunavir 300 mg dvakrat na dan/<br>ritonavir 100 mg dvakrat na dan,<br>9 dni                                | 10 mg enkrat na dan, 4 dni    | 3,4    |                                                                                                                                         |
| itrakonazol 200 mg enkrat na dan,<br>4 dni                                                                   | 40 mg, enkratni odmerek       | 3,3    |                                                                                                                                         |
| fosamprenavir 700 mg dvakrat na dan/<br>ritonavir 100 mg dvakrat na dan,<br>14 dni                           | 10 mg enkrat na dan, 4 dni    | 2,5    |                                                                                                                                         |
| fosamprenavir 1400 mg dvakrat na dan,<br>14 dni                                                              | 10 mg enkrat na dan, 4 dni    | 2,3    |                                                                                                                                         |
| elbasvir 50 mg enkrat na dan/<br>grazoprevir 200 mg enkrat na dan,<br>13 dni                                 | 10 mg, enkratni odmerek       | 1,95   | Odmerek atorvastatina pri sočasni uporabi z zdravili, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir, ne sme presegati dnevnega odmerka 20 mg.   |
| letermovir 480 mg enkrat na dan,<br>10 dni                                                                   | 20 mg, enkratni odmerek       | 3,29   | Odmerek atorvastatina pri sočasni uporabi z zdravili, ki vsebujejo letermovir, ne sme presegati dnevnega odmerka 20 mg.                 |
| nelfinavir 1250 mg dvakrat na dan, 14 dni                                                                    | 10 mg enkrat na dan, 28 dni   | 1,74   | Ni specifičnih priporočil.                                                                                                              |
| grenivkin sok, 240 ml enkrat na dan*                                                                         | 40 mg, enkratni odmerek       | 1,37   | Sočasno uživanje velikih količin grenivkega soka in atorvastatina ni priporočljivo.                                                     |
| diltiazem 240 mg enkrat na dan,<br>28 dni                                                                    | 40 mg, enkratni odmerek       | 1,51   | Po uvedbi zdravljenja ali po prilagoditvi odmerkov diltiazema je priporočljivo ustrezno klinično spremljanje teh bolnikov.              |
| eritromicin 500 mg štirikrat na dan,<br>7 dni                                                                | 10 mg, enkratni odmerek       | 1,33   | Priporočljivo je klinično spremljanje teh bolnikov.                                                                                     |
| cimetidin 300 mg štirikrat na dan,<br>2 tedna                                                                | 10 mg enkrat na dan, 2 tedna  | 1,00   | Ni specifičnih priporočil.                                                                                                              |
| holestipol 10 g dvakrat na dan,<br>24 tednov                                                                 | 40 mg enkrat na dan, 8 tednov | 0,74** | Ni specifičnih priporočil.                                                                                                              |
| antacidna suspenzija magnezijevih in aluminijevih hidroksidov, 30 ml štirikrat na dan, 17 dni                | 10 mg enkrat na dan, 15 dni   | 0,66   | Ni specifičnih priporočil.                                                                                                              |
| efavirenz 600 mg enkrat na dan,<br>14 dni                                                                    | 10 mg, 3 dni                  | 0,59   | Ni specifičnih priporočil.                                                                                                              |
| rifampicin 600 mg enkrat na dan, 7 dni (hkratna uporaba)                                                     | 40 mg, enkratni odmerek       | 1,12   | Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je rifampicin in atorvastatin priporočljivo uporabiti hkrati ter klinično spremljati bolnike. |
| rifampicin 600 mg enkrat na dan, 5 dni (odmerki ločeni)                                                      | 40 mg, enkratni odmerek       | 0,20   |                                                                                                                                         |
| gemfibrozil 600 mg dvakrat na dan,<br>7 dni                                                                  | 40 mg, enkratni odmerek       | 1,35   | Priporočljivo je klinično spremljanje teh bolnikov.                                                                                     |

|                                         |                         |      |                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------|-------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| fenofibrat 160 mg enkrat na dan, 7 dni  | 40 mg, enkratni odmerek | 1,03 | Priporočljivo je klinično spremljanje teh bolnikov.                                                                                                                 |
| boceprevir 800 mg trikrat na dan, 7 dni | 40 mg, enkratni odmerek | 2,3  | Priporočljiv je manjši začetni odmerek in klinično spremljanje teh bolnikov. Med sočasno uporabo z boceprevirjem odmerek atorvastatina ne sme preseči 20 mg na dan. |

& Predstavlja razmerje zdravljenj (z atorvastatinom sočasno uporabljeno zdravilo v primerjavi z uporabo atorvastatina samega).

# Glejte poglavji 4.4 in 4.5 za klinični pomen.

\* Vsebuje eno sestavino ali več sestavin, ki zavirajo encim CYP3A4 in lahko povečajo plazemske koncentracije zdravil, ki se presnavljajo z encimom CYP3A4. Zaužitje enega 240-mililitrskega kozarca grenivkega soka pa je tudi zmanjšalo AUC aktivnega ortohidroksi presnovka za 20,4 %. Velike količine grenivkega soka (več kot 1,2 litra na dan, 5 dni) so zvečale AUC atorvastatina za 2,5-krat in AUC aktivnih presnovkov (atorvastatin in presnovki).

\*\* Razmerje temelji na enem vzorcu, odvzetem 8 do 16 ur po odmerku.

## Preglednica 2: Učinek atorvastatina na farmakokinetiko sočasno uporabljenih zdravil

| Režim odmerjanja atorvastatina | Sočasno uporabljeno zdravilo                                                                                             |                               |                                                              |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                | Zdravilo/odmerek (mg)                                                                                                    | Razmerje AUC <sup>&amp;</sup> | Klinična priporočila                                         |
| 80 mg enkrat na dan, 10 dni    | digoksin 0,25 mg enkrat na dan, 20 dni                                                                                   | 1,15                          | Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno spremljati. |
| 40 mg enkrat na dan, 22 dni    | peroralni kontraceptivi enkrat na dan, 2 meseca<br>- noretindron (noretisteron) 1 mg<br>- etinilestradiol 35 mikrogramov | 1,28<br>1,19                  | Ni specifičnih priporočil.                                   |
| 80 mg enkrat na dan, 15 dni    | * fenazon, 600 mg, enkratni odmerek                                                                                      | 1,03                          | Ni specifičnih priporočil.                                   |
| 10 mg, enkratni odmerek        | tipranavir 500 mg dvakrat na dan/ ritonavir 200 mg dvakrat na dan, 7 dni                                                 | 1,08                          | Ni specifičnih priporočil.                                   |
| 10 mg enkrat na dan, 4 dni     | fosamprenavir 1400 mg dvakrat na dan, 14 dni                                                                             | 0,73                          | Ni specifičnih priporočil.                                   |
| 10 mg enkrat na dan, 4 dni     | fosamprenavir 700 mg dvakrat na dan/ritonavir 100 mg dvakrat na dan, 14 dni                                              | 0,99                          | Ni specifičnih priporočil.                                   |

& Predstavlja razmerje zdravljenj (z atorvastatinom sočasno uporabljeno zdravilo v primerjavi z uporabo atorvastatina samega).

\* Sočasna uporaba večkratnih odmerkov atorvastatina in fenazona je pokazala zelo majhen vpliv oziroma je bila brez učinka na očistek fenazona.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Lirtonen je kontraindicirano med nosečnostjo in dojenjem.

### Ženske v rodni dobi

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

### Nosečnost

Varnost uporabe pri nosečnicah ni bila ugotovljena. Pri nosečnicah niso opravili nadzorovanih kliničnih preskušanj z atorvastatinom. Poročali so o redkih primerih prirojenih hib po intrauterini izpostavljenosti zaviralcem reduktaze HMG CoA. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravljenje nosečnice z atorvastatinom lahko zmanjša koncentracijo mevalonata v fetusu, ki je prekursor v biosintezi holesterola. Ateroskleroza je kroničen proces in običajno ima prenehanje zdravljenja z zdravili za zniževanje ravni lipidov med nosečnostjo malo vpliva na dolgoročno tveganje v povezavi s primarno hiperholesterolemijo.

Nosečnice, ženske, ki poskušajo zanositi, ali ženske, ki sumijo, da so noseče, iz omenjenih razlogov zdravila Lirtonen ne smejo jemati. Zdravljenje z zdravilom Lirtonen je treba prekiniti med obdobjem nosečnosti oziroma do takrat, ko je ugotovljeno, da ženska ni noseča (glejte poglavje 4.3).

Če se med zdravljenjem izkaže, da je ženska zanosila, je treba zdravljenje z zdravilom Lirtonen nemudoma ukiniti.

#### Dojenje

Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3–7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipina na dojene otroke ni znan. Ni znano, ali se atorvastatin/njegovi presnovki izločajo v mleko pri ljudeh. Pri podganah je bila koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi podobna kot v mleku (glejte poglavje 5.3). Ženske, ki jemljejo zdravilo Lirtonen, zaradi možnosti pojava resnih neželenih učinkov ne smejo dojeti svojih dojenčkov (glejte poglavje 4.3). Uporaba atorvastatina je med dojenjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

#### Plodnost

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

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

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študij, ki bi ugotavljale vpliv kombinacije amlodipin/atorvastatin na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, niso izvedli.

Atorvastatin, učinkovina v zdravilu Lirtonen, ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Vendar je treba glede na farmakodinamične lastnosti amlodipina, ki je tudi učinkovina v zdravilu Lirtonen, pri vožnji ali upravljanju strojev upoštevati možnost pojava omotice, glavobola, utrujenosti ali navzeje (glejte poglavje 4.8).

### **4.8 Neželeni učinki**

Varnost kombinacije amlodipin/atorvastatin so ocenili pri 1092 bolnikih v dvojno slepih, s placebom primerjanih študijah sočasnega zdravljenja hipertenzije in dislipidemije. V kliničnih preskušanjih s kombinacijo amlodipin/atorvastatin niso opazili neželenih učinkov, specifičnih za to kombinacijo, temveč so bili neželeni učinki omejeni na že prej opisane pri amlodipinu in/ali atorvastatinu (glejte zadevno preglednico neželenih učinkov spodaj).

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih je bila prekinitev zdravljenja zaradi kliničnih neželenih dogodkov ali laboratorijskih nenormalnosti potrebna le pri 5,1 % bolnikov, ki so prejeli amlodipin in atorvastatin, v primerjavi s 4,0 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Naslednji neželeni učinki so navedeni za posamezno uporabo amlodipina in atorvastatina v skladu z razvrstitvijo MedDRA po organskih sistemih in pogostnostih:

**zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); zelo redki ( $< 1/10\ 000$ ); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).**

| Organski sistem po MedDRA                               | Neželeni učinki                                                                                   | Pogostnost         |                    |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
|                                                         |                                                                                                   | amlodipin          | atorvastatin       |
| Infekcijske in parazitske bolezni                       | nazofaringitis                                                                                    | /                  | pogosti            |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema                    | levkopenija                                                                                       | zelo redki         | /                  |
|                                                         | trombocitopenija                                                                                  | zelo redki         | redki              |
| Bolezni imunskega sistema                               | preobčutljivost                                                                                   | zelo redki         | pogosti            |
|                                                         | anafilaksa                                                                                        | /                  | zelo redki         |
| Presnovne in prehranske motnje                          | hipoglikemija                                                                                     | /                  | občasni            |
|                                                         | hiperglikemija*                                                                                   | zelo redki         | pogosti            |
|                                                         | povečanje telesne mase                                                                            | občasni            | občasni            |
|                                                         | zmanjšanje telesne mase                                                                           | občasni            | /                  |
|                                                         | anoreksija                                                                                        | /                  | občasni            |
| Psihiatrične motnje                                     | nespečnost                                                                                        | občasni            | občasni            |
|                                                         | spremembe razpoloženja (vključno z anksioznostjo)                                                 | občasni            | /                  |
|                                                         | nočne more                                                                                        | /                  | občasni            |
|                                                         | depresija                                                                                         | občasni            | neznana pogostnost |
|                                                         | zmedenost                                                                                         | redki              | /                  |
| Bolezni živčevja                                        | somnolenca                                                                                        | pogosti            | /                  |
|                                                         | omotica                                                                                           | pogosti            | občasni            |
|                                                         | glavobol (zlasti na začetku zdravljenja)                                                          | pogosti            | pogosti            |
|                                                         | tremor                                                                                            | občasni            | /                  |
|                                                         | hipestezija, parestezije                                                                          | občasni            | občasni            |
|                                                         | sinkopa                                                                                           | občasni            | /                  |
|                                                         | hipertonija                                                                                       | zelo redki         | /                  |
|                                                         | periferna nevropatija                                                                             | zelo redki         | redki              |
|                                                         | amnezija                                                                                          | /                  | občasni            |
|                                                         | disgevzija                                                                                        | občasni            | občasni            |
|                                                         | ekstrapiramidni sindrom                                                                           | neznana pogostnost | /                  |
|                                                         | miastenija gravis                                                                                 | /                  | neznana pogostnost |
| Očesne bolezni                                          | zamegljen vid                                                                                     | /                  | občasni            |
|                                                         | motnje vida (vključno z diplopijo)                                                                | pogosti            | redki              |
|                                                         | očesna miastenija                                                                                 | /                  | neznana pogostnost |
| Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta           | tinitus                                                                                           | občasni            | občasni            |
|                                                         | izguba sluha                                                                                      | /                  | zelo redki         |
| Srčne bolezni                                           | palpitacije                                                                                       | pogosti            | /                  |
|                                                         | motnje srčnega ritma (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo) | občasni            | /                  |
|                                                         | angina pectoris                                                                                   | redki              | /                  |
|                                                         | miokardni infarkt                                                                                 | zelo redki         | /                  |
| Žilne bolezni                                           | zardevanje                                                                                        | pogosti            | /                  |
|                                                         | hipotenzija                                                                                       | občasni            | /                  |
|                                                         | vaskulitis                                                                                        | zelo redki         | /                  |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | faringo-laringealna bolečina                                                                      | /                  | pogosti            |
|                                                         | epistaksa                                                                                         | /                  | pogosti            |
|                                                         | dispneja                                                                                          | pogosti            | /                  |
|                                                         | rinitis                                                                                           | občasni            | /                  |

|                                                       |                                                                    |                    |                    |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|
|                                                       | kašelj                                                             | občasni            | /                  |
|                                                       | intersticijska bolezen pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem | /                  | neznana pogostnost |
| Bolezni prebavil                                      | hiperplazija dlesni                                                | zelo redki         | /                  |
|                                                       | navzea                                                             | pogosti            | pogosti            |
|                                                       | bolečine v zgornjem in spodnjem delu trebuha                       | pogosti            | občasni            |
|                                                       | bruhanje                                                           | občasni            | občasni            |
|                                                       | dispepsija                                                         | pogosti            | pogosti            |
|                                                       | spremembe pri odvajanju blata (vključno z drisko in zaprtostjo)    | pogosti            | /                  |
|                                                       | suha usta                                                          | občasni            | /                  |
|                                                       | disgevizija                                                        | občasni            | /                  |
|                                                       | driska, zaprtost, flatulenca                                       | /                  | pogosti            |
|                                                       | gastritis                                                          | zelo redki         | /                  |
|                                                       | pankreatitis                                                       | zelo redki         | občasni            |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov                 | eruktacija                                                         | /                  | občasni            |
|                                                       | hepatitis                                                          | zelo redki         | občasni            |
|                                                       | holestaza                                                          | /                  | redki              |
|                                                       | odpoved jeter                                                      | /                  | zelo redki         |
| Bolezni kože in podkožja                              | zlatenica                                                          | zelo redki         | /                  |
|                                                       | bulozna dermatoma, vključno z multififormnim eritemom              | zelo redki         | redki              |
|                                                       | Quinckejev edem                                                    | zelo redki         | /                  |
|                                                       | multififormni eritem                                               | zelo redki         | /                  |
|                                                       | alopecija                                                          | občasni            | občasni            |
|                                                       | purpura                                                            | občasni            | /                  |
|                                                       | sprememba barve kože                                               | občasni            | /                  |
|                                                       | pruritus                                                           | občasni            | občasni            |
|                                                       | izpuščaj                                                           | občasni            | občasni            |
|                                                       | hiperhidroza                                                       | občasni            | /                  |
|                                                       | eksantem                                                           | občasni            | /                  |
|                                                       | urtikarija                                                         | občasni            | občasni            |
|                                                       | angioedem                                                          | zelo redki         | redki              |
|                                                       | eksfoliativni dermatitis                                           | zelo redki         | /                  |
|                                                       | fotosenzitivnost                                                   | zelo redki         | /                  |
|                                                       | Stevens-Johnsonov sindrom                                          | zelo redki         | redki              |
|                                                       | toksična epidermalna nekroliza                                     | neznana pogostnost | redki              |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva | oteklost sklepov (vključno z oteklostjo gležnjev)                  | pogosti            | pogosti            |
|                                                       | mišični krči, mišični spazmi                                       | pogosti            | pogosti            |
|                                                       | artralgija, mialgija (glejte poglavje 4.4)                         | občasni            | pogosti            |
|                                                       | bolečine v hrbtu                                                   | občasni            | pogosti            |
|                                                       | bolečine v vratu                                                   | /                  | občasni            |
|                                                       | bolečine v okončinah                                               | /                  | pogosti            |
|                                                       | utrujenost mišic                                                   | /                  | občasni            |
|                                                       | miozitis (glejte poglavje 4.4)                                     | /                  | redki              |
|                                                       | rabdomioliza, miopatija (glejte poglavje 4.4)                      | /                  | redki              |
|                                                       | ruptura mišice                                                     | /                  | redki              |
|                                                       | tendinopatija, v redkih primerih ruptura tetive                    | /                  | redki              |
|                                                       | lupusu podoben sindrom                                             | /                  | zelo redki         |

|                                                 |                                                                                                                            |              |                                          |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------|
|                                                 | imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija                                                                              | /            | neznana pogostnost (glejte poglavje 4.4) |
| Bolezni sečil                                   | motnje mikcije, nokturija, pogostejše odvajanje urina                                                                      | občasni      | /                                        |
| Motnje reprodukcije in dojk                     | impotenca                                                                                                                  | občasni      | občasni                                  |
|                                                 | ginekomastija                                                                                                              | občasni      | zelo redki                               |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | edem                                                                                                                       | zelo pogosti | občasni                                  |
|                                                 | periferni edem                                                                                                             | /            | občasni                                  |
|                                                 | utrujenost                                                                                                                 | pogosti      | občasni                                  |
|                                                 | astenija                                                                                                                   | pogosti      | občasni                                  |
|                                                 | bolečine v prsnem košu                                                                                                     | občasni      | občasni                                  |
|                                                 | bolečine                                                                                                                   | občasni      | /                                        |
|                                                 | splošno slabo počutje                                                                                                      | občasni      | občasni                                  |
|                                                 | pireksija                                                                                                                  | /            | občasni                                  |
| Preiskave                                       | zvišanje ravni jetrnih encimov alanin aminotransferaze (ALT) in aspartat aminotransferaze (AST) (običajno kaže naolestazo) | zelo redki   | pogosti                                  |
|                                                 | zvišanje ravni CK v krvi (glejte poglavje 4.4)                                                                             | /            | pogosti                                  |
|                                                 | prisotnost belih krvnih celic v urinu                                                                                      | /            | občasni                                  |

\*Pri uporabi nekaterih statinov so poročali o sladkorni bolezni: pogostnost bo odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (vrednost glukoze na tešče v krvi  $\geq 5,6$  mmol/l, ITM  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, povišana raven trigliceridov, hipertenzija v anamnezi).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

tel.: +386 (0)8 2000 500

faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

O prevelikem odmerjanju kombinacije amlodipin/atorvastatin pri ljudeh ni informacij.

##### Amlodipin

Izkušanj z namernim prevelikim odmerjanjem amlodipina pri ljudeh je malo. Izrazito preveliko odmerjanje bi lahko povzročilo prekomerno periferno vazodilatacijo in verjetno refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in verjetno dalj časa trajajoči sistemski hipotenziji, ki lahko privede do šoka s smrtnim izidom. Po prevelikem odmerjanju amlodipina so redko poročali o nekardiogenem pljučnem edemu, ki se lahko pojavi zakasnjeno (24 do 48 ur po zaužitju) in zahteva ventilacijsko podporo. Zgodnji ukrepi oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočino) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca so lahko sprožilni dejavniki.

Vsaka hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina zahteva nadziranje v kardiološki enoti intenzivne nege. Pri ponovnem vzpostavljanju žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko morda pomaga

vazokonstriktor. Ker je amlodipin v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi, dializa verjetno ne bo koristila.

#### Atorvastatin

Specifičnega zdravljenja prevelikega odmerjanja atorvastatina ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti podporne ukrepe, kot je potrebno. Izvajati je treba laboratorijske preiskave delovanja jeter in spremljati raven CK v serumu. Ker se atorvastatin v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, ni pričakovati, da bi hemodializa pomembno zvečala njegov očistek.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov v kombinaciji z drugimi zdravili (atorvastatin in amlodipin); oznaka ATC: C10BX03

#### *Mehanizem delovanja*

Zdravilo Lirtonen ima dvojen mehanizem delovanja: združuje učinek zaviralca kalcijevih kanalčkov dihidropiridinskega tipa amlodipina (zaviralec prehoda kalcijevih ionov oz. zaviralec počasnih kanalčkov) ter učinek zavrtja reduktaze HMG CoA, ki ga posreduje atorvastatin. Amlodipin v zdravilu Lirtonen zavira transmembranski vstop kalcijevih ionov v gladke mišice žil in srčno mišico. Atorvastatin v zdravilu Lirtonen je selektiven, kompetitiven zaviralec reduktaze HMG CoA (hidroksimetilglutaril-koencim A reduktaza); to je encim, ki omejuje hitrost pretvarjanja 3-hidroksi-3-metilglutaril-koencima A v mevalonat, prekursor sterolov, vključno s holesterolom.

Učinek amlodipina v kombinaciji amlodipin/atorvastatin na sistolični krvni tlak se v primerjavi s samim amlodipinom ni spremenil.

Prav tako se ni spremenil učinek atorvastatina v kombinaciji amlodipin/atorvastatin na raven LDL-holesterola (holesterola, ki se nahaja v lipoproteinu majhne gostote [LDL – low density lipoprotein]) v primerjavi s samim atorvastatinom.

#### *Klinična učinkovitost in varnost*

**Preskušanje ASCOT (the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)** je randomizirana študija s faktorskim načrtom 2 x 2, ki je namenjena primerjavi dveh antihipertenzivnih shem pri skupaj 19 257 bolnikih (krak zniževanja krvnega tlaka – ASCOT-BPLA) ter učinka dodanih 10 mg atorvastatina v primerjavi z dodanim placebom pri 10 305 bolnikih (krak zmanjševanja vrednosti lipidov – ASCOT-LLA) na srčne dogodke s smrtnim izidom in brez smrtnega izida.

Vpliv atorvastatina na srčne dogodke s smrtnim izidom in brez smrtnega izida so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom primerjani študiji (ASCOT-LLA) pri 10 305 bolnikih s hipertenzijo, starih od 40 do 79 let. Bolniki pred tem niso imeli miokardnega infarkta, se niso zdravili zaradi angine pectoris in so imeli koncentracijo celokupnega holesterola  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Vsi bolniki so imeli vsaj 3 od naslednjih vnaprej določenih dejavnikov kardiovaskularnega tveganja: moški spol, starost  $\geq 55$  let, kajenje, sladkorna bolezen, anamneza prezgodnje koronarne srčne bolezni pri sorodniku v prvem kolenu, razmerje koncentracije celokupnega holesterola proti koncentraciji HDL-holesterola (holesterola, ki se nahaja v lipoproteinu velike gostote [HDL – high density lipoprotein]) (TC:HDL)  $\geq 6$ , periferna žilna bolezen, hipertrofija levega prekata, predhoden cerebrovaskularni dogodek, specifične nenormalnosti EKG, proteinurija/albuminurija.

Bolnike so zdravili z antihipertenzivnima shemama, ki sta temeljili na amlodipinu (5–10 mg) ali atenololu (50–100 mg). Za doseganje nadaljnjih ciljev krvnega tlaka ( $< 140/90$  mmHg za bolnike brez sladkorne bolezni,  $< 130/80$  mmHg za bolnike s sladkorno boleznijo) je bilo v skupini z amlodipinom dovoljeno dodati perindopril (4–8 mg), v skupini z atenololom pa bendroflumetiazid (1,25–2,5 mg) in

kalij. Zdravljenje tretje izbire je bilo v obeh krakih doksazosin v GITS obliki (GITS – GastroIntestinal Therapeutic System formulation) (4–8 mg). V skupini z atorvastatinom je bilo 5168 bolnikov (2584 bolnikov je dobivalo amlodipin, 2584 bolnikov pa atenolol), v skupini s placebom pa 5137 bolnikov (2554 bolnikov je dobivalo amlodipin, 2583 bolnikov pa atenolol).

Kombinacija amlodipin/atorvastatin je statistično pomembno zmanjšala tveganje za sestavljeni primarni opazovani dogodek, sestavljen iz koronarne srčne bolezni s smrtnim izidom in miokardnega infarkta brez smrtnega izida, in sicer za:

- 53 % (95-% interval zaupanja: od 31 % do 68 %,  $p < 0,0001$ ) v primerjavi s kombinacijo amlodipina in placeba,
- 39 % (95-% interval zaupanja: od 8 % do 59 %,  $p < 0,016$ ) v primerjavi s kombinacijo atenolola in atorvastatina.

Krvni tlak se je pomembno znižal z obema terapevtskima shemama, toda znatno bolj s shemo na osnovi amlodipina v kombinaciji z atorvastatinom kakor s shemo na osnovi atenolola v kombinaciji z atorvastatinom (-26,5/-15,6 mmHg v primerjavi z -24,7/-13,6 mmHg). Vrednosti  $p$  za razliko med skupinama sta bili 0,0036 (za sistolični krvni tlak) in  $< 0,0001$  (za diastolični krvni tlak).

Preskušanje ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial)  
Randomizirana, dvojno slepa študija ALLHAT je bila izvedena za primerjavo učinkov amlodipina oziroma lizinopрила s klortalidonom kot zdravljenjem prve izbire pri bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo.

Randomizirali so skupno 33 357 bolnikov s hipertenzijo, starih 55 let ali več, in jih spremljali v povprečju 4,9 leta. Bolniki so imeli vsaj en dodaten dejavnik tveganja za pojav koronarne srčne bolezni, ki vključujejo: predhodni miokardni infarkt ali možgansko kap ( $> 6$  mesecev pred vključitvijo) ali potrjeno drugo aterosklerotično kardiovaskularno bolezen (skupno 51,5 %), sladkorno bolezen tipa 2 (36,1 %), koncentracijo HDL-holesterola  $< 35$  mg/dl (11,6 %), elektrokardiografsko ali ehokardiografsko diagnosticirano hipertrofijo levega prekata (20,9 %), kajenje v času raziskave (21,9 %).

Primarni opazovani dogodek sta sestavljala koronarna srčna bolezen s smrtnim izidom ali miokardni infarkt brez smrtnega izida. Primarni opazovani dogodek je v skupini z amlodipinom doseglo 11,3 % bolnikov in v skupini s klortalidonom 11,5 % bolnikov (relativno tveganje 0,98; 95-% IZ [0,90–1,07];  $p = 0,65$ ).

Med sekundarnimi opazovanimi dogodki:

- delež umrljivosti zaradi vseh vzrokov je bil v skupini s klortalidonom 17,3 % in v skupini z amlodipinom 16,8 % (relativno tveganje ob amlodipinu v primerjavi s klortalidonom 0,96; 95-% IZ [0,89–1,02];  $p = 0,20$ );
- incidenca srčnega popuščanja (sestavni del sestavljenega kombiniranega kardiovaskularnega opazovanega dogodka) je bila pomembno večja v skupini z amlodipinom kot v skupini s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %; relativno tveganje 1,38; 95-% IZ [1,25–1,52];  $p < 0,001$ ).

Preskušanje ni pokazalo, da bi bilo katero koli zdravilo boljše, kar zadeva primarni opazovani dogodek, *a posteriori* opravljena analiza rezultatov pa je pokazala, da amlodipin zmanjša primarni opazovani dogodek (koronarna srčna bolezen s smrtnim izidom in miokardni infarkt brez smrtnega izida) in sekundarni opazovani dogodek (umrljivost zaradi vseh vzrokov) v podobni meri kot klortalidon.

**V študiji SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)** so vpliv 80 mg atorvastatina na dan oziroma placeba na možgansko kap ovrednotili pri 4731 bolnikih, ki so imeli v preteklih 6 mesecih možgansko kap ali tranzitorno ishemično atako (TIA) in v anamnezi niso imeli koronarne srčne bolezni. Med bolniki je bilo 60 % moških, starost skupine je bila od 21 do 92 let (povprečje: 63 let), povprečna izhodiščna koncentracija LDL-holesterola pa je bila 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Povprečna koncentracija LDL-holesterola je bila 73 mg/dl (1,9 mmol/l) med zdravljenjem

z atorvastatinom in 129 mg/dl (3,3 mmol/l) med zdravljenjem s placebom. Mediani čas spremljanja je bil 4,9 leta.

Atorvastatin v odmerku 80 mg je v primerjavi s placebom zmanjšal tveganje za primarni opazovani dogodek možganske kapi s smrtnim izidom ali brez smrtnega izida za 15 % (razmerje tveganja 0,85; 95-% IZ 0,72–1,00;  $p = 0,05$  ali 0,84; 95-% IZ 0,71–0,99;  $p = 0,03$  po prilagoditvi za izhodiščne dejavnike). Umrljivost zaradi vseh vzrokov je bila med prejemniki atorvastatina 9,1 % (216/2365) in med prejemniki placeba 8,9 % (211/2366).

*Post hoc* analiza je pokazala, da se je ob uporabi atorvastatina v odmerku 80 mg v primerjavi s placebom incidenca ishemične možganske kapi zmanjšala (218/2365; 9,2 % v primerjavi z 274/2366; 11,6 %;  $p = 0,01$ ), incidenca hemoragične možganske kapi pa povečala (55/2365; 2,3 % v primerjavi s 33/2366; 1,4 %;  $p = 0,02$ ).

- Tveganje za hemoragično možgansko kap je bilo povečano pri bolnikih, ki so imeli pred vstopom v študijo hemoragično možgansko kap (7/45 za atorvastatin in 2/48 za placebo; razmerje tveganja 4,06; 95-% IZ 0,84–19,57), tveganje za ishemično možgansko kap pa je bilo med skupinama podobno (3/45 za atorvastatin in 2/48 za placebo; razmerje tveganja 1,64; 95-% IZ 0,27–9,82).
- Tveganje za hemoragično možgansko kap je bilo povečano pri bolnikih, ki so imeli pred vstopom v študijo lakunaren možganski infarkt (20/708 za atorvastatin in 4/701 za placebo; razmerje tveganja 4,99; 95-% IZ 1,71–14,61), vendar je bilo pri teh bolnikih hkrati zmanjšano tveganje za ishemično možgansko kap (79/708 za atorvastatin in 102/701 za placebo; razmerje tveganja 0,76; 95-% IZ 0,57–1,02). Mogoče je, da je neto tveganje za možgansko kap povečano pri bolnikih s predhodnim lakunarnim možganskim infarktom, ki dobivajo 80 mg atorvastatina na dan.

V podskupini bolnikov s predhodno hemoragično možgansko kapjo je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov z atorvastatinom 15,6 % (7/45) v primerjavi z 10,4 % (5/48) pri placebu. V podskupini bolnikov s predhodnim lakunarnim infarktom je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov z atorvastatinom 10,9 % (77/708) in s placebom 9,1 % (64/701).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Podatki za kombinacijo amlodipin/atorvastatin

Po peroralni uporabi so opazili dva jasno ločena vrhova koncentracije v plazmi. Prvi vrh se pojavi v 1 do 2 urah po uporabi in nastopi zaradi atorvastatina, drugi vrh pa se pojavi od 6 do 12 ur po odmerjanju in nastopi zaradi amlodipina. Hitrost in delež absorpcije (biološka uporabnost) amlodipina in atorvastatina v kombinaciji amlodipin/atorvastatin se pomembneje ne razlikuje od biološke uporabnosti amlodipina in atorvastatina pri sočasni uporabi ločenih tablet amlodipina in atorvastatina.

Biološka uporabnost amlodipina iz kombinacije amlodipin/atorvastatin se na poln želodec ni spremenila. Hrana sicer zmanjša hitrost absorpcije atorvastatina iz kombinacije amlodipin/atorvastatin za približno 32 % in njen obseg za približno 11 % (ocenjeno s  $C_{max}$  in AUC), vendar so podobno zmanjšanje koncentracije v plazmi na poln želodec pri atorvastatinu opazili brez zmanjšanja učinka na koncentracijo LDL-holesterola (glejte spodaj).

### Podatki za amlodipin

#### *Absorpcija*

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov samega amlodipina privede absorpcija do največje koncentracije v plazmi od 6 do 12 ur po odmerku. Za absolutno biološko uporabnost so ocenili, da je med 64 % in 80 %. Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Navzočnost hrane ne spremeni biološke uporabnosti amlodipina.

#### *Porazdelitev*

Študije amlodipina *in vitro* so pokazale, da je pri bolnikih s hipertenzijo na beljakovine v plazmi vezanega približno 97,5 % zdravila v obtoku.

#### *Biotransformacija*

Amlodipin se s presnovo v jetrih v veliki meri (približno 90 %) spremeni v neaktivne presnovke.

#### *Izločanje*

Izločanje amlodipina iz plazme je dvofazno, s končnim razpolovnim časom izločanja okrog 30–50 ur. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena po 7 do 8 dneh zaporednega odmerjanja. Z urinom se izloči 10 % matičnega amlodipina in 60 % amlodipinovih presnovkov.

#### Podatki za atorvastatin

##### *Absorpcija*

Atorvastatin se hitro absorbira in največjo koncentracijo v plazmi doseže v 1 do 2 urah. Obseg absorpcije se povečuje sorazmerno z odmerkom atorvastatina. Absolutna biološka uporabnost atorvastatina (matične učinkovine) je približno 12 %, sistemska razpoložljivost zaviralnega delovanja na reduktazo HMG CoA pa je približno 30 %. Majhno sistemsko razpoložljivost pripisujejo predsystemske očistku v sluznici prebavil in/ali presnovi prvega prehoda v jetrih. Hrana sicer zmanjša hitrost absorpcije zdravila za približno 25 % in njen obseg za približno 9 % (ocenjeno s  $C_{\max}$  in AUC), toda zmanjšanje vrednosti LDL-holesterola je podobno, ne glede na to, ali je atorvastatin uporabljen s hrano ali brez nje. Koncentracija atorvastatina v plazmi je po uporabi zvečer manjša (približno 30 % manjša  $C_{\max}$  in AUC) kot po uporabi zjutraj. Vendar je zmanjšanje vrednosti LDL-holesterola enako, ne glede na to, ob katerem času dneva je zdravilo vzeto.

##### *Porazdelitev*

Povprečni volumen porazdelitve atorvastatina je približno 381 litrov. Atorvastatin je  $\geq 95$ -odstotno vezan na beljakovine v plazmi.

##### *Biotransformacija*

Atorvastatin se v veliki meri presnovi v orto- in parahidroksilirane derivate in različne betaoksidacijske produkte. Orto- in parahidroksilirani presnovki *in vitro* zavirajo reduktazo HMG CoA enako kot atorvastatin. Približno 70 % zaviralnega delovanja na reduktazo HMG CoA v obtoku pripisujejo aktivnim presnovkom.

##### *Izločanje*

Atorvastatin in njegovi presnovki se po presnovi v jetrih in/ali zunaj njih izločijo predvsem z žolčem. Kot kaže, zdravilo nima pomembne enterohepatične recirkulacije. Povprečni razpolovni čas izločanja atorvastatina v plazmi je pri človeku približno 14 ur, razpolovni čas zaviralnega delovanja na reduktazo HMG CoA pa je zaradi prispevka aktivnih presnovkov od 20 do 30 ur. Po peroralni uporabi se manj kot 2 % odmerka atorvastatina pojavi v urinu.

Atorvastatin je substrat za jetrne prenašalce, za organske anione prenašalni polipeptid 1B1 (OATP1B1) in 1B3 (OATP1B3). Presnovki atorvastatina so substrati za OATP1B1. Ugotovili so tudi, da je atorvastatin substrat za izločevalni prenašalec P-glikoprotein (P-gp) in beljakovino, ki posreduje odpornost na zdravila za zdravljenje raka dojke (BCRP), kar lahko omejuje črevesno absorpcijo atorvastatina in njegovo izločanje z žolčem.

#### Podatki o amlodipinu in atorvastatinu v posebnih populacijah

##### *Starejši*

Čas do največje koncentracije amlodipina v plazmi je pri starejših in mlajših preiskovancih podoben. Pri starejših bolnikih obstaja težnja k zmanjšanju očistka amlodipina, kar ima za posledico zvečanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja amlodipina. Zvečanje AUC in podaljšanje

razpolovnega časa izločanja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem sta bila takšna, kot je bilo pričakovano za proučevano starostno skupino bolnikov.

Koncentracija atorvastatina v plazmi je pri zdravih starejših osebah (starost  $\geq 65$  let) večja (približno 40 % za  $C_{\max}$  in 30 % za AUC) kot pri mladih odraslih. Klinični podatki kažejo, da je stopnja zmanjšanja vrednosti LDL-holesterola v starejši populaciji pri vseh odmerkih atorvastatina večja kot pri mlajših odraslih (glejte poglavje 4.4).

#### *Spol*

Koncentracija atorvastatina je pri ženskah drugačna (približno 20 % večji  $C_{\max}$  in 10 % manjša AUC) kot pri moških. Razlike niso klinično pomembne in učinek zdravila na lipide se med moškimi in ženskami klinično pomembno ne razlikuje.

#### *Okvara ledvic*

Okvara ledvic nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko amlodipina. Amlodipin se ne dializira, zato lahko bolniki z odpovedjo ledvic dobivajo običajni začetni odmerek amlodipina.

V študijah z atorvastatinom bolezen ledvic ni vplivala na koncentracijo atorvastatina v plazmi ali zmanjšanje vrednosti LDL-holesterola, zato pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic odmerka atorvastatina ni potrebno prilagajati.

#### *Okvara jeter*

Bolniki z okvaro jeter imajo zmanjšan očistek amlodipina; posledica je zvečanje AUC za približno 40 do 60 %. Pri bolnikih z zmerno do hudo poslabšanim delovanjem jeter se terapevtski odziv na atorvastatin ne spremeni, vendar pa se izpostavljenost zdravilu močno poveča. Pri bolnikih s kronično alkoholno boleznijo jeter (Child-Pugh B) je koncentracija atorvastatina v plazmi znatno zvečana (približno 16-krat večji  $C_{\max}$  in 11-krat večja AUC).

#### *Polimorfizem SLCO1B1*

Jetni privzem vseh zaviralcev reduktaze HGM CoA, vključno z atorvastatinom, vključuje prenašalec OATP1B1. Pri bolnikih s polimorfizmom SLCO1B1 obstaja tveganje za povečano izpostavljenost atorvastatinu, kar lahko vodi do povečanega tveganja za rabdomiolizo (glejte poglavje 4.4). Polimorfizem na genu, ki kodira OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC), je povezan z 2,4-krat večjo izpostavljenostjo atorvastatinu (AUC) v primerjavi s posamezniki, ki nimajo te različice genotipa (c.521TT). Pri teh bolnikih je mogoča tudi genetska okvara privzema atorvastatina v jetra. Možni vplivi na učinkovitost niso znani.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predkliničnih študij s fiksno kombinacijo amlodipina in atorvastatina niso izvedli. Predklinični podatki za amlodipin na osnovi običajnih študij varnosti, farmakologije, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti ali kancerogenega potenciala niso pokazali posebnega tveganja za človeka. V toksikoloških študijah o vplivu amlodipina na sposobnost razmnoževanja so pri podganah opazili daljši čas kotitve in večjo perinatalno umrljivost.

Atorvastatin za podgane ni bil genotoksičen (niti *in vitro* niti *in vivo*) in ne kancerogen. Med dveletno študijo na miših je ob največjem uporabljenem odmerku pri samcih porasla incidenca hepatocelularnega adenoma, pri samicah pa hepatocelularnega karcinoma; sistemska izpostavljenost na podlagi  $AUC_{(0-24)}$  je bila od 6 do 11-krat večja kot pri največjem odmerku za človeka. Izsledki študij na živalih kažejo, da lahko zaviralci reduktaze HMG CoA vplivajo na razvoj zarodka ali ploda. Če so breje samice dobivale atorvastatin v odmerkih nad 20 mg/kg/dan (klinična sistemska izpostavljenost), je bil razvoj mladičev upočasnen, preživetje po kotitvi pa manjše. Koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v mleku podgan je bila približno enaka kot v plazmi samic-mater. Atorvastatin v odmerkih do 175 mg/kg/dan pri samcih in do 225 mg/kg/dan pri samicah ni vplival na plodnost in ni bil teratogen.

### Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah in miših so pokazale zakasnen datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjih priporočenih odmerkov za ljudi, izraženih v mg/kg.

### Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik\* v mg/m<sup>2</sup> izraženega največjega priporočenega odmerka 10 mg za ljudi), niso opazili nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinijev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi, pa tudi zmanjšanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

### Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim dve leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5 mg/kg/dan, 1,25 mg/kg/dan in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili dokazov za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta v mg/m<sup>2</sup> izražen odmerek podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik\* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane. Študije mutagenosti niso pokazale z zdravilom povezanih učinkov, niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

\* Temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### *Jedro tablete:*

kalcijev karbonat  
mikrokristalna celuloza  
premreženi natrijev karmelozat  
hidroksipropilceluloza  
polisorbat 80  
predgelirani škrob  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

#### *Filmska obloga 5 mg/10 mg filmsko obložene tablete:*

Opadry II bela 85F18422 vsebuje:

- delno hidroliziran polivinilalkohol
- makrogol 4000
- titanov dioksid (E171)
- smukec

#### *Filmska obloga 10 mg/10 mg filmsko obložene tablete:*

Opadry II modra 85F20400 vsebuje:

- delno hidroliziran polivinilalkohol
- makrogol 4000
- titanov dioksid (E171)
- smukec
- indigotin (E132)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Lirtonen 5 mg/10 mg filmsko obložene tablete:

Tablete so pakirane v pretisne omote iz OPA/Al/PVC//aluminijaste folije.

Kartonska škatla vsebuje 30 ali 90 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih in navodilo za uporabo.

Lirtonen 10 mg/10 mg filmsko obložene tablete:

Tablete so pakirane v pretisne omote iz OPA/Al/PVC//aluminijaste folije.

Kartonska škatla vsebuje 30 ali 90 filmsko obloženih tablet v pretisnih omotih in navodilo za uporabo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

ALKALOID-INT d.o.o.

Šlandrova ulica 4

1231 Ljubljana-Črnuče

Slovenija

tel.: +386 (0)1 300 42 90

faks: +386 (0)1 300 42 91

e-pošta: info@alkaloid.si

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

H/24/03063/001-004

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 22. 2. 2024

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

1. 9. 2023