

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Amlator 10 mg/5 mg filmom obalené tablety  
Amlator 10 mg/10 mg filmom obalené tablety  
Amlator 20 mg/5 mg filmom obalené tablety  
Amlator 20 mg/10 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE AND KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Amlator 10 mg/5 mg filmom obalené tablety:  
Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg atorvastatínu (ako atorvastatín L-lyzín) a 5 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát).  
Amlator 10 mg/10 mg filmom obalené tablety:  
Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg atorvastatínu (ako atorvastatín L-lyzín) a 10 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát).  
Amlator 20 mg/5 mg filmom obalené tablety:  
Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg atorvastatínu (ako atorvastatín L-lyzín) a 5 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát).  
Amlator 20 mg/10 mg filmom obalené tablety:  
Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg atorvastatínu (ako atorvastatín L-lyzín) a 10 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Amlator 10 mg/5 mg filmom obalené tablety sú biele, okrúhle, obojstranne vypuklé filmom obalené tablety, s priemerom asi 9,0 mm. S vyrazeným „CE3“ na jednej strane, druhá strana je bez vyrazenia.

Amlator 10 mg/10 mg filmom obalené tablety sú biele okrúhle obojstranne vypuklé filmom obalené tablety, s priemerom asi 9,0 mm. S vyrazeným „CE5“ na jednej strane, druhá strana je bez vyrazenia.

Amlator 20 mg/5 mg filmom obalené tablety sú biele podlhovasté obojstranne vypuklé filmom obalené tablety, s priemerom asi 15,5 x 8,0 mm. S vyrazeným „CE4“ na jednej strane, druhá strana je bez vyrazenia.

Amlator 20 mg/10 mg filmom obalené tablety sú biele podlhovasté obojstranne vypuklé filmom obalené tablety, s priemerom asi 15,5 x 8,0 mm. S vyrazeným „CE6“ na jednej strane, druhá strana je bez vyrazenia.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Amlator je indikovaný ako náhradná liečba u tých pacientov, ktorí sú adekvátne kontrolovaní amlodipínom a atorvastatínom podávanými súbežne, v rovnakej dávke ako pri kombinácii na liečbu

hypertenzie (s chronickým stabilným ochorením koronárnych artérií alebo bez neho a/alebo s Prinzmetalovou angínou) u dospelých pacientov súčasne s jedným z nasledujúcich ochorení:

- primárna hypercholesterolémia (zahŕňajúca dedičnú hypercholesterolémiu (heterozygotný variant) alebo kombinovaná (zmiešaná) hyperlipidémia (zodpovedajúca typom IIa a IIb Fredericksonovej klasifikácie),
- homozygotná dedičná hypercholesterolémia,
- potreba prevencie kardiovaskulárnych príhod u dospelých pacientov, u ktorých sa predpokladá, že majú vysoké riziko prvej kardiovaskulárnej príhody (pozri časť 5.1), ako prídavná liečba pre korekciu iných rizikových faktorov.

#### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Amlator sa neodporúča ako liek na počiatočnú liečbu. Dávkovanie Amlatoru má byť určené na základe titrácie jednotlivých zložiek v zmysle dávkovania a spôsobu podávania amlodipínu a atorvastatínu.

V prípade, že je potrebné upraviť dávku niektorého z liečiv kombinácie z akéhokoľvek dôvodu (napr. novodiagnostikovaná komorbidita, interakcia, atď.), pacientov treba previesť na monokomponenty kvôli novej titrácii dávok a, ak je to vhodné, znovu sa vrátiť k fixnej kombinácii potom, čo sa hladiny upravených dávok ustália.

##### Dávkovanie

Na základe výsledkov titrácie dávky je odporúčaná dávka jedna tableta Amlator 10 mg/5 mg, jedna tableta Amlator 10 mg/10 mg, jedna tableta Amlator 20 mg/5 mg alebo jedna tableta Amlator 20 mg/10 mg denne. Maximálna denná dávka je jedna tableta Amlator 20 mg/10 mg.

##### *Súbežné podávanie s inými liekmi*

U pacientov užívajúcich antivirotiká proti hepatitíde typu C, elbasvir/grazoprevir alebo letermovir na profylaxiu cytomegalovírusovej infekcie, súbežne s atorvastatínom, nemá dávka atorvastatínu presiahnuť 20 mg/deň (pozri časti 4.4 a 4.5). Maximálna denná dávka je jedna tableta Amlator 20 mg/10 mg.

Použitie atorvastatínu sa neodporúča u pacientov užívajúcich letermovir súbežne s cyklosporínom (pozri časti 4.4 a 4.5).

##### *Starší ľudia*

Účinnosť a bezpečnosť u pacientov starších ako 70 rokov užívajúcich odporúčanú dávku je rovnaká ako pri ostatnej populácii. Zvyšovanie dávky amlodipínu sa musí robiť opatrne (pozri časti 4.4 a 5.2).

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Amlatoru u detí mladších ako 18 rokov nebola stanovená.

##### *Porucha funkcie pečene*

Atorvastatín sa má používať opatrne u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

Atorvastatín je kontraindikovaný u pacientov s aktívnym ochorením pečene (pozri časť 4.3).

V prípade dávky amlodipínu neboli stanovené odporúčania u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene; výber dávky má byť preto opatrný a má začať na dolnej hranici dávkovacieho rozsahu (pozri časti 4.4 a 5.2). Aby sa našla optimálna štartovacia dávka a udržiavacia dávka pre pacientov s poruchou funkcie pečene, musí sa u týchto pacientov urobiť individuálna titrácia s použitím voľnej kombinácie atorvastatínu a amlodipínu.

Farmakokinetika amlodipínu sa pri ťažkej poruche funkcie pečene neskúmala. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene sa amlodipín musí začať podávať v najnižšej dávke a pomaly ju titrovať.

### *Porucha funkcie obličiek*

Zmeny koncentrácie amlodipínu v plazme nekorelujú so stupňom poruchy funkcie obličiek, zatiaľ čo ochorenie obličiek nemá vplyv na plazmatickú koncentráciu ani lipidový efekt atorvastatínu. Preto nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 4.4).

Amlodipín nie je dialyzovateľný.

### Spôsob podávania

Amlator sa môže užiť kedykoľvek počas dňa (ale prednostne v tom istom čase každý deň) a nezávisle od jedla.

## **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivá alebo akékoľvek dihydropyridínové deriváty alebo statíny alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- ťažká hypotenzia,
- šok (zahŕňajúci kardiogénny šok),
- obštrukcia odtoku z ľavej komory (napr. aortálna stenóza vysokého stupňa),
- hemodynamicky nestabilné srdcové zlyhanie po akútnom infarkte myokardu,
- aktívne ochorenie pečene alebo neobjasnené pretrvávajúce zvyšovanie transamináz v sére 3-krát prevyšujúce hornú hranicu normálnych hodnôt (pozri časť 4.4),
- počas gravidity, počas dojčenia a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú vhodnú antikoncepciu (pozri časť 4.6),
- súbežné používanie s antivirotikami proti hepatitíde typu C glekaprevirom/pibrentasvirom.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Hypertenzná kríza

Bezpečnosť a účinnosť amlodipínu v hypertenznej kríze nebola stanovená.

### Srdcové zlyhávanie

Pacienti so srdcovým zlyhávaním majú byť liečení s opatrnosťou. V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdiu u pacientov s ťažkým srdcovým zlyhávaním (NYHA III. a IV. typu) hlásená incidencia pľúcneho edému bola vyššia v skupine liečenej amlodipínom ako v skupine s placebom (pozri časť 5.1). Blokátory kalciových kanálov, vrátane amlodipínu, sa majú používať s opatrnosťou u pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním, pretože môžu zvýšiť riziko budúcich kardiovaskulárnych príhod a mortality.

### Porucha funkcie pečene

Testy funkcie pečene sa majú vykonať pred začiatkom liečby atorvastatínom a pravidelne po jej začatí. Pacientom, ktorým sa vyvinuli akékoľvek znaky alebo príznaky pripomínajúce poškodenie pečene počas liečby Amlatorom, treba vykonať testy funkcie pečene. Pacientov, u ktorých sa rozvinuli zvýšené hladiny transamináz, treba monitorovať, pokiaľ sa abnormality neupraví. Ak zvýšenie transamináz (ALT alebo AST) trvalo 3-krát prevyšuje hornú hranicu normálnych hodnôt (ULN), odporúča sa zníženie dávky alebo ukončenie liečby Amlatorom (pozri časť 4.8).

Polčas amlodipínu je predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie u pacientov s porušenou funkciou pečene; odporúčaná dávka nebola stanovená. S amlodipínom sa má preto začať na dolnej hranici dávkovacieho rozsahu a je potrebná zvýšená opatrnosť nielen pri počiatočnej liečbe, ale aj pri zvyšovaní dávky. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene môže byť potrebná pomalá titrácia dávky a starostlivé sledovanie.

Amlator sa má používať opatrne u pacientov, ktorí konzumujú značné množstvo alkoholu a/alebo ktorí majú v anamnéze ochorenie pečene.

### Prevenia porážky agresívnym znížením hladín cholesterolu (SPARCL)

V *post-hoc* analýze podtypov porážky u pacientov bez koronárnej choroby srdca (CHD) ktorí mali nedávnu porážku alebo dočasný ischemický atak (TIA) bol vyšší výskyt hemoragickej porážky

u pacientov s liečbou začatou atorvastatínom 80 mg v porovnaní s placebom. Na začiatku štúdie bolo obzvlášť zaznamenané riziko u pacientov s predošlou hemoragickou porážkou alebo s lakunárnym infarktom. U pacientov s predošlou hemoragickou porážkou alebo s lakunárnym infarktom je rovnováha rizík a výhod atorvastatínu 80 mg neistá, a potenciálne riziko hemoragickej porážky sa má pred začatím liečby starostlivo zvážiť (pozri časť 5.1).

#### Starší ľudia

Zvýšenie dávky sa má u starších ľudí uskutočniť opatrne (pozri časti 4.2 a 5.2).

#### Pediatrická populácia

Amlator sa neodporúča pre deti.

V 3-ročnej štúdií neboli pozorované žiadne klinicky významné účinky na rast a pohlavné dospievanie s atorvastatínom na základe posúdenia celkového dospievania a vývoja, posúdenia Tannerovho štádia a merania výšky a hmotnosti (pozri časť 4.8).

#### Zlyhanie obličiek

Amlodipín sa môže použiť u takýchto pacientov v normálnych dávkach. Zmeny koncentrácie amlodipínu v plazme nekorelujú so stupňom poškodenia obličiek. Amlodipín nie je dialyzovateľný.

#### Neuromuskulárne účinky

V niekoľkých prípadoch bolo hlásené, že statíny indukujú de novo alebo zhoršujú už existujúcu myasténiu gravis alebo očné myasténiu (pozri časť 4.8). Amlator sa má vysadiť v prípade zhoršenia symptómov. Boli hlásené recidívy, keď bol (opätovne) podaný rovnaký alebo iný statín.

#### Vplyv na kostrové svalstvo

Atorvastatín, podobne ako iné inhibítory HMG-CoA reduktázy, môže v zriedkavých prípadoch postihnúť kostrové svalstvo a spôsobiť myalgiu, myozitídu a myopatiu, ktoré sa môžu vyvinúť do rabdomyolýzy, potenciálne život ohrozujúceho stavu, ktorý je charakterizovaný výrazným zvýšením hodnôt CK (> 10-krát ULN), myoglobínémiou a myoglobínúriou, ktoré môžu viesť k zlyhaniu obličiek.

Počas liečby alebo po liečbe niektorými statínmi boli hlásené veľmi zriedkavé prípady nekrotizujúcej myopatie sprostredkovanej imunitným systémom (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM). IMNM je klinicky charakterizovaná pretrvávajúcou slabosťou proximálnych svalov a zvýšenou sérovou hladinou kreatínkinázy, ktoré pretrvávajú napriek ukončeniu liečby statínmi, pozitívnej anti-HMG CoA reduktázovej protilátke a zlepšeniu pomocou imunosupresívnych činidiel..

#### Pred liečbou

Amlator sa má predpisovať opatrne pacientom s predispozičnými faktormi pre rabdomyolýzu.

Hodnoty CK sa majú vyšetriť pred začiatkom liečby statínmi v nasledujúcich prípadoch/situáciách:

- porucha funkcie obličiek,
- hypotyreoidizmus,
- výskyt dedičných svalových porúch/ochorení v osobnej alebo rodinnej anamnéze,
- pozitívna anamnéza výskytu svalovej toxicity v súvislosti so statínmi alebo fibrátmi,
- pozitívna anamnéza výskytu choroby pečene a/alebo nadmernej konzumácie alkoholu,
- u starších ľudí (vek > 70 rokov), potreba tohto vyšetrenia má byť zvážená podľa výskytu iných predispozičných faktorov pre rabdomyolýzu,
- situácie, keď môže dôjsť k zvýšeniu hodnôt v plazme, ako napr. interakcie (pozri časť 4.5) a u osobitných populácií, vrátane genetických subpopulácií (pozri časť 5.2).

V takýchto situáciách sa má riziko liečby posúdiť vo vzťahu k možným prínosom a odporúča sa klinické monitorovanie.

Ak sú hodnoty CK významne zvýšené na začiatku (> 5-krát ULN), liečba sa nemá začať.

#### Stanovenie hladiny kreatínkinázy

Kreatínkináza (CK) sa nemá stanovovať po namáhavom cvičení alebo v prípade prítomnosti akejkoľvek hodnovernej alternatívnej príčiny zvýšenia CK, keďže to sťažuje interpretáciu výsledkov. Ak sú

hodnoty CK na začiatku sledovania významne zvýšené (> 5-krát ULN), musia sa jej hodnoty opäť stanoviť o 5 až 7 dní neskôr, aby sa potvrdili výsledky.

#### Počas liečby

- Pacientov treba požiadať, aby okamžite hlásili bolesti svalov, svalové kŕče alebo svalovú slabosť, zvlášť ak sú sprevádzané nevoľnosťou alebo horúčkou.
- Ak sa takéto príznaky vyskytnú počas liečby pacienta, musia sa stanoviť jeho hodnoty CK. Ak sa zistí, že tieto hodnoty sú významne zvýšené (> 5-krát ULN), liečba sa musí ukončiť.
- Ak sú svalové príznaky závažné a zapríčiňujú každodenné ťažkosti, dokonca aj keď sú hodnoty CK zvýšené na  $\leq$  5-krát ULN, má sa zväžiť prerušenie liečby.
- Ak príznaky ustúpia a hodnoty CK sa vrátia k normálu, potom možno zväžiť opätovné nasadenie Amlatoru v najnižšej dávke a s prísnyim monitorovaním.
- Liečba atorvastatínom sa musí prerušiť pokiaľ nastane klinicky významné zvýšenie hodnôt CK (> 10-krát ULN), alebo pokiaľ je diagnostikovaná rabdomyolýza alebo podozrenie na ňu.

#### Súbežná liečba s inými liekmi

Riziko rabdomyolýzy sa zvyšuje, keď sa atorvastatín podáva súbežne s určitými liekmi, ktoré môžu zvyšovať plazmatickú koncentráciu atorvastatínu, ako sú napríklad silné inhibítory CYP3A4 alebo transportné proteíny (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol a inhibítory HIV proteázy vrátane ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru, tipranaviru/ritonaviru, atď.). Riziko myopatie môže byť zvýšené aj pri súbežnom používaní gemfibrozilu a iných derivátov kyseliny fibrovej, antivirotik na liečbu hepatitídy typu C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erytromycínu, niacínu alebo ezetimibu. Ak je to možné, namiesto týchto liekov sa majú zväžiť alternatívne (neinteragujúce) terapie.

V prípade, že súbežné podávanie týchto liekov s atorvastatínom je nevyhnutné, má sa starostlivo zväžiť prínos a riziko súbežnej liečby. Keď pacienti užívajú lieky, ktoré zvyšujú koncentráciu atorvastatínu v plazme, odporúča sa zníženie maximálnej dávky atorvastatínu. Okrem toho, v prípade silných inhibítorov CYP3A4, sa má zväžiť nižšia počiatočná dávka atorvastatínu a odporúča sa príslušné klinické monitorovanie (pozri časť 4.5).

Amlator sa nesmie súbežne podávať so systémovými formami kyseliny fusidovej alebo počas 7 dní po ukončení liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, u ktorých je užívanie systémovej kyseliny fusidovej považované za nevyhnutné, má byť liečba statínmi prerušená po celý čas trvania liečby kyselinou fusidovou. U pacientov užívajúcich kyselinu fusidovú v kombinácii so statínmi sa zaznamenala rabdomyolýza (vrátane niektorých fatálnych prípadov) (pozri časť 4.5). Pacient má byť poučený, aby okamžite vyhľadal lekársku pomoc, ak sa u neho vyskytnú príznaky svalovej slabosti, bolesti alebo citlivosti.

Liečba statínmi sa môže opäť začať sedem dní po podaní poslednej dávky kyseliny fusidovej. Vo výnimočných prípadoch, ktoré vyžadujú dlhodobé užívanie systémovej kyseliny fusidovej, napr. pri liečbe závažných infekcií, sa má potreba súbežného podávania Amlatoru a kyseliny fusidovej posúdiť individuálne a pod prísnyim lekársnym dohľadom.

#### Intersticiálna choroba pľúc

Boli hlásené výnimočné prípady intersticiálnej choroby pľúc s istými statínmi, obzvlášť pri dlhotrvajúcej liečbe (pozri časť 4.8). Prítomné vlastnosti môžu zahŕňať dyspnoe, neproduktívny kašeľ a zhoršenie celkového zdravia (únava, strata hmotnosti a horúčka). Pokiaľ je podozrenie, že sa u pacienta vyvinula intersticiálna choroba pľúc, liečba statínmi sa má ukončiť.

#### Diabetes mellitus

Kombinácia atorvastatínu a amlodipínu sa neštudovala u diabetických pacientov, preto sa vyžaduje opatrnosť, ak sa liečba týka tejto populácie pacientov.

Niektoré dôkazy navodzujú, že statíny ako skupina zvyšujú hladinu glukózy v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu môžu vyvolať hyperglykémiu, pri ktorej bude potrebná štandardná liečba diabetu. Nad týmto rizikom však prevažuje zníženie vaskulárneho rizika statínmi, a preto nemá byť príčinou pre ukončenie liečby statínmi. U rizikových pacientov (glukóza nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, zvýšená hladina triacylglycerolov, hypertenzia) je potrebné monitorovať klinický stav a aj biochemické parametre v súlade s miestnymi odporúčaniami.

#### *Pomocná látka*

Tento liek obsahuje glykolát sodnej soli škrobu.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo filmom obalenej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

V štúdiu zaoberajúcej sa liekovými interakciami, súčasné podanie 80 mg atorvastatínu a 10 mg amlodipínu vyústilo do zvýšenia AUC atorvastatínu o 18 %. Súbežné podávanie mnohonásobných 10 mg dávok amlodipínu s 80 mg atorvastatínom nevyústilo do žiadnej významnej zmeny farmakokinetických parametrov atorvastatínu v rovnovážnom stave. Nebola vykonaná žiadna štúdia zaoberajúca sa liekovými interakciami kombinácie atorvastatínu a amlodipínu s inými liekmi, aj keď boli vykonané štúdie zaoberajúce sa jednotlivou zložkami amlodipínom a atorvastatínom, ako je popísane nižšie:

### Interakcie s amlodipínom

#### Účinky iných liekov na amlodipín

##### *CYP3A4 inhibítory*

Súbežné užívanie amlodipínu so silnými alebo miernymi inhibítormi CYP3A4 (inhibítory proteázy, azolové antimykotiká, makrolidy, ako je erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže viesť k významnému zvýšeniu expozície amlodipínom, ktorá môže vyústiť do zvýšeného rizika hypotenzie. Klinický význam týchto zmien vo farmakokinetike (PK) môže byť výraznejší u starších ľudí. Preto môže byť potrebné klinické monitorovanie a úprava dávky.

Klaritromycín je inhibítor CYP3A4. U pacientov užívajúcich klaritromycín spolu s amlodipínom je zvýšené riziko vzniku hypotenzie. Pri súbežnom podávaní amlodipínu spolu s klaritromycínom sa odporúča dôkladné pozorovanie pacientov.

##### *CYP3A4 induktory*

Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicínom, *Hypericum perforatum* – ľubovníkom bodkovaným) monitorovať krvný tlak a zväziť regulácia dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov môže dôjsť k zvýšeniu biologickej dostupnosti, čo vedie k zosilneniu účinku na zníženie krvného tlaku.

Dantrolén (infúzia): U zvierat sa pozorovala smrteľná komorová fibrilácia a kardiovaskulárny kolaps v súvislosti s hyperkaliémiou po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča, aby sa u pacientov náchylných k malígnej hypertermii a pacientov liečených na malígnu hypertermiu vyhlo súbežnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, akým je amlodipín.

#### Účinok amlodipínu na iné lieky

Účinky amlodipínu na zníženie krvného tlaku sa sčítavajú s účinkami iných liekov s antihypertenznými vlastnosťami znižujúcich tlak krvi.

### *Takrolimus*

Keď sa takrolimus podáva súbežne s amlodipínom, dochádza k riziku zvýšenia hladín takrolimu v krvi, ale farmakokinetický mechanizmus tejto interakcie nie je úplne známy. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, podávanie amlodipínu pacientovi s takrolimom vyžaduje monitorovanie krvných hladín takrolimu a v prípade potreby úpravu dávky takrolimu.

### *Inhibítory mTOR – inhibítory cieľu rapamycínu u cicavcov (Mammalian Target of Rapamycin)*

Inhibítory mTOR, ako napr. sirolimus, everolimus a temsirolimus, sú CYP3A substrátmi. Amlodipín je slabým inhibítorom CYP3A. Pri súbežnej liečbe inhibítormi mTOR môže amlodipín zvýšiť expozíciu inhibítorov mTOR.

### *Cyklosporín*

Neboli vykonané žiadne štúdie na interakciu liekov u zdravých dobrovoľníkov alebo iných populácií s výnimkou pacientov s transplantovanou obličkou, kde sa pozorovalo zvýšenie koncentrácie premennej cyklosporínu (priemer 0 % - 40 %). Monitorovanie hladín cyklosporínu sa má zväziť u pacientov s transplantovanou obličkou na liečbe amlodipínom, a ak je to potrebné, majú sa znížiť dávky cyklosporínu.

### *Simvastatín*

Súbežné podávanie viacnásobných dávok 10 mg amlodipínu s 80 mg simvastatínu vyústilo do 77% zvýšenia expozície simvastatínu v porovnaní so simvastatínom samotným. Obmedzte dávku simvastatínu u pacientov s amlodipínom na 20 mg denne.

V štúdiách zaoberajúcich sa klinickými interakciami, amlodipín nemal účinok na farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu alebo warfarínu.

## Interakcie s atorvastatínom

### Účinok súbežne podaných liekov na atorvastatín

Atorvastatín sa metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátom pečňových transportérov, polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (organic anion-transporting polypeptide 1B1, OATP1B1) a transportéra 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatínu sú substráty OATP1B1. Atorvastatín sa identifikoval aj ako substrát pre efluxné transportéry P-glykoproteínu (P-gp) a proteín rezistencie voči rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP), ktoré môžu limitovať absorpciu atorvastatínu z čreva a jeho žlčový klírens (pozri časť 5.2). Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi CYP3A4 alebo transportných proteínov, môže viesť k zvýšeným plazmatickým koncentráciám atorvastatínu a zvýšenému riziku myopatie. Toto riziko môže byť zvýšené aj pri súbežnom podávaní atorvastatínu s inými liekmi, ktoré môžu potenciálne indukovať myopatiu, ako sú deriváty kyseliny fibrovej a ezetimib (pozri časť 4.4).

### *CYP3A4 inhibítory*

Ukázalo sa, že silné inhibítory CYP3A4 vedú k výrazne zvýšeným koncentráciám atorvastatínu (pozri Tabuľku 1 a nižšie uvedené špecifické informácie). Ak je to možné, je potrebné zabrániť súbežnému podávaniu silných inhibítorov CYP3A4 (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, niektoré antivirotiká používané na liečbu HCV (napr. elbasvir/grazoprevir) a inhibítory HIV proteázy vrátane ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru atď.). V prípadoch, keď nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu týchto liekov s atorvastatínom, majú sa zväziť nižšie východiskové a maximálne dávky atorvastatínu a odporúča sa príslušné klinické monitorovanie pacienta (pozri Tabuľku 1).

Stredné inhibítory CYP3A4 (napr. erytromycín, diltiazem, verapamil a flukonazol) môžu zvýšiť koncentráciu atorvastatínu v plazme (pozri tabuľku 1). Pri použití erytromycínu v kombinácii so statínmi bolo pozorované zvýšené riziko myopatie. Nebola vykonaná štúdia interakcie zhodnocujúca účinok amiodaronu a verapamilu na atorvastatín. Amiodaron a verapamil sú oba známe pre znižovanie

činnosti CYP3A4 a súbežné podávanie s atorvastatínom by mohlo viesť k zvýšenej expozícii atorvastatínom. Preto treba zväziť zníženie maximálnej dávky atorvastatínu a odporúča sa príslušné klinické monitorovanie pacienta pri súbežnom použití stredných inhibítorov CYP3A4. Príslušné klinické monitorovanie sa odporúča po začatí alebo nasledujúcej úprave dávky inhibítora.

#### *CYP3A4 induktory*

Súbežné podávanie atorvastatínu s induktormi cytochrómu P450 3A (napr. efavirenz, rifampicín, ľubovník bodkovaný) môže viesť k rôznym zníženiam koncentrácií atorvastatínu v plazme. Z dôvodu dvojitého mechanizmu interakcie rifampicínu, (indukcia cytochrómu P450 3A a inhibícia transportéra pečeneového vychytávania OATP1B1) sa odporúča simultánne podávanie atorvastatínu a rifampicínu, keďže oneskorené podanie atorvastatínu po podaní rifampicínu bolo spojené s významným znížením koncentrácie atorvastatínu v plazme. Účinok rifampicínu na koncentráciu atorvastatínu v hepatocytoch je avšak neznámy a pokiaľ sa nedá vyhnúť súčasnému podávaniu, účinnosť treba u pacientov pozorne sledovať.

#### *Inhibítory transportérov*

Inhibítory transportných proteínov môžu zvýšiť systémovú expozíciu atorvastatínu. Cyklosporín aj letermovir sú obidva inhibítory transportérov zapojených do likvidácie atorvastatínu, t. j. OATP1B1 / 1B3, P-gp a BCRP, čo vedie k zvýšenej systémovej expozícii atorvastatínu (pozri tabuľku 1). Vplyv inhibície vychytávania transportérov hepatocytmi na expozíciu atorvastatínu v hepatocytoch nie je známy. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, odporúča sa zníženie dávky a klinické monitorovanie účinnosti (pozri tabuľku 1).

Použitie atorvastatínu sa neodporúča u pacientov užívajúcich letermovir súbežne s cyklosporínom (pozri časť 4.4).

#### *Gemfibrozil/deriváty kyseliny fibrovej*

Použitie fibrátov samotných sa príležitostne spája so svalovými príhodami, zahŕňajúcimi rabdomyolýzu. Riziko týchto príhod môže byť zvýšené pri súbežnom použití derivátov kyseliny fibrovej a atorvastatínu. Pokiaľ sa nedá vyhnúť súčasnému podávaniu, má sa použiť najnižšia dávka na dosiahnutie liečebného cieľa a pacienti majú byť príslušne monitorovaní (pozri časť 4.4).

#### *Ezetimib*

Použitie ezetimibu samotného je spojené so svalovými príhodami, zahŕňajúcimi rabdomyolýzu. Riziko týchto príhod môže preto byť zvýšené pri súčasnom použití ezetimibu a atorvastatínu. Odporúča sa príslušné klinické monitorovanie týchto pacientov.

#### *Cholestipol*

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov boli nižšie (pomer koncentrácie atorvastatínu: 0,74), keď sa cholestipol podával súčasne s atorvastatínom. Avšak účinky na lipidy boli väčšie, keď sa atorvastatín a cholestipol podávali súčasne, ako keď sa každý liek užíval samostatne.

#### *Kyselina fusidová*

Riziko myopatie, vrátane rabdomyolýzy sa pri súbežnom podávaní systémovej kyseliny fusidovej so statínmi môže zvýšiť. Mechanizmus tejto interakcie (či ide o farmakodynamiku alebo farmakokinetiku, alebo oboje) nie je zatiaľ známy. U pacientov užívajúcich túto kombináciu sa zaznamenala rabdomyolýza (vrátane niektorých fatálnych prípadov).

Ak je nevyhnutná liečba systémovou kyselinou fusidovou, liečba atorvastatínom má byť prerušená počas celej doby trvania liečby kyselinou fusidovou. Pozri tiež časť 4.4.

#### *Kolchicín*

Pri súbežnom podávaní atorvastatínu s kolchicínom boli hlásené prípady myopatie, hoci interakčné štúdie s atorvastatínom a kolchicínom zatiaľ neboli uskutočnené, preto treba dávať pozor pri predpisovaní atorvastatínu spolu s kolchicínom.

#### Účinok atorvastatínu na súbežne podávané lieky



*Digoxín*

Keď bola súbežne podávaná mnohonásobná dávka digoxínu a 10 mg atorvastatínu, koncentrácia digoxínu v rovnovážnom stave sa mierne zväčšila. Pacientov užívajúcich digoxín treba príslušne sledovať.

*Perorálna antikoncepcia*

Súbežné podanie atorvastatínu s perorálnou antikoncepciou spôsobilo zvýšenie noretindronu a etinylestradiolu v plazme.

*Warfarín*

V klinickej štúdiu u pacientov dlhodobo liečených warfarínom, súbežné podanie 80 mg atorvastatínu denne spolu s warfarínom spôsobilo zmenšenie o 1,7 sekundy v protrombínovom čase počas prvých 4 dní dávkovania, čo sa po ďalších 15 dňoch liečby atorvastatínom vrátilo do normálu. Hoci boli hlásené iba veľmi zriedkavé prípady klinicky významných interakcií antikoagulancií, pred začatím liečby atorvastatínom treba u pacientov, užívajúcich kumarínové antikoagulanciá stanoviť protrombínový čas a merať ho počas nasledujúcej liečby dostatočne často, aby sa predišlo významným zmenám protrombínového času. Hneď ako sa zachytí stabilný protrombínový čas, môže sa protrombínový čas monitorovať v intervaloch zvyčajne odporúčaných pre pacientov liečených kumarínovými antikoagulanciami. Ak sa zmení dávka alebo ak sa podávanie atorvastatínu ukončí, treba zopakovať tú istú procedúru. Liečba atorvastatínom sa nespájala s krvácaním alebo so zmenami protrombínového času u pacientov neužívajúcich antikoagulanciá.

Tabuľka 1: Vplyv súbežne podávaných liekov na farmakokinetiku atorvastatínu

Súbežne podávaný liek a dávkovací režim	atorvastatín		
	Dávka (mg)	Pomer AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické odporúčanie <sup>#</sup>
tipranavir 500 mg BID/ ritonavir 200 mg BID, 8 dní (dni 14 až 21)	40 mg na 1. deň, 10 mg na 20. deň	9,4	V prípadoch, kedy je súbežné podávanie s atorvastatínom nevyhnutné, neprekračujte 10 mg atorvastatínu denne. Odporúča sa klinické monitorovanie týchto pacientov
cyklosporín 5,2 mg/kg/deň, stabilná dávka	10 mg OD počas 28 dní	8,7	
telaprevir 750 mg q8h, 10 dní	20 mg, SD	7,9	
glekaprevir 400 mg OD/ pibrentasvir 120 mg OD, 7 dní	10 mg OD počas 7 dní	8,3	Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi glekaprevir alebo pibrentasvir je kontraindikované (pozri časť 4.3).

lopinavir 400 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 14 dní	20 mg OD na 4 dni	5,9	V prípadoch, kedy je súbežné podávanie s atorvastatínom nevyhnutné, sú odporúčané nižšie udržiavacie dávky atorvastatínu. Pri dávke atorvastatínu prevyšujúcej 20 mg sa odporúča klinické monitorovanie týchto pacientov
klaritromycín 500 mg BID, 9 dní	80 mg OD na 8 dní	4,5	
sachinavir 400 mg BID/ ritonavir (300 mg BID počas dní 5-7, zvýšené na 400 mg BID v deň 8), dni 4-18, 30 minút po dávke atorvastatínu	40 mg OD na 4 dni	3,9	
darunavir 300 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 9 dní	10 mg OD na 4 dni	3,4	
itrakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	3,3	
fosamprenavir 700 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 14 dní	10 mg OD na 4 dni	2,5	
fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dní	10 mg OD na 4 dni	2,3	
letermovir 480 mg OD, 10 dní	20 mg SD	3,29	Dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg počas súbežného podávania s liekmi obsahujúcimi letermovir.
boceprevir 800 mg TID, 7 dní	40 mg, SD	2,3	Odporúča sa nižšia začiatková dávka a klinické monitorovanie týchto pacientov. Dávka atorvastatínu nesmie prekročiť dennú dávku 20 mg počas súbežného podávania bocepreviru.
elbasvir 50 mg OD/ grazoprevir 200 mg OD, 13 dní	10 mg SD	1,95	Pri súbežnom podávaní s liekmi obsahujúcimi elbasvir alebo grazoprevir dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg.
nelfinavir 1250 mg BID, 14 dní	10 mg OD na 28 dní	1,74	Žiadne špecifické odporúčanie

diltiazem 240 mg OD, 28 dní	40 mg, SD	1,51	Po začatí liečby alebo po úprave dávky diltiazemu sa odporúča príslušné klinické monitorovanie týchto pacientov.
grapefruitová šťava, 240 ml OD*	40 mg, SD	1,37	Nie je odporúčaný súbežný príjem veľkých množstiev grapefruitovej šťavy a atorvastatínu.
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dní	40 mg SD	1,35	Je odporúčené zníženie začiatkovej dávky a klinické monitorovanie týchto pacientov.
erytromycín 500 mg QID, 7 dní	10 mg, SD	1,33	Je odporúčené zníženie maximálnej dávky a klinické monitorovanie týchto pacientov.
amlodipín 10 mg, jedna dávka	80 mg, SD	1,18	Žiadne špecifické odporúčanie
rifampicín 600 mg OD, 7 dní (súbežne podané)	40 mg SD	1,12	Pokiaľ sa nedá vyhnúť súbežnému podaniu, je potrebné súčasné podanie atorvastatínu s rifampicínom klinicky monitorovať
rifampicín 600 mg OD, 5 dní (dávky oddelené)	40 mg SD	0,20	
fenofibrát 160 mg OD, 7 dní	40 mg SD	1,03	Odporúča sa zníženie počiatkovej dávky a klinické monitorovanie týchto pacientov.
cimetidín 300 mg QID, 2 týždne	10 mg OD na 2 týždne	1,00	Žiadne špecifické odporúčanie
cholestipol 10 g BID, 24 týždňov	40 mg OD na 8 týždňov	0,74**	Žiadne špecifické odporúčanie
antacidná suspenzia s horčíkom alebo hydroxidom hlinitým, 30 ml QID, 17 dní	10 mg OD na 15 dní	0,66	Žiadne špecifické odporúčanie
efavirenz 600 mg OD, 14 dní	10 mg na 3 dni	0,59	Žiadne špecifické odporúčanie

\* Predstavuje pomer liečby (súbežne podávaný liek plus atorvastatín voči atorvastatínu samotnému).

# Pre klinický význam pozri časti 4.4 a 4.5.

\* Obsahuje jednu alebo viac zložiek, ktoré inhibujú CYP3A4 a môže zvýšiť plazmatické koncentrácie lieku metabolizovaného CYP3A4. Príjem 240 ml pohára grapefruitovej šťavy tiež viedol k zníženiu AUC o 20,4 % u aktívneho ortohydroxy metabolitu. Veľké množstvá grapefruitovej šťavy (viac ako 1,2 l denne počas 5 dní) zvýšili AUC atorvastatínu 2,5 násobne, AUC aktívnych látok (atorvastatínu a metabolitov) a inhibítorov HMG-CoA reductázy 1,3-násobne.

\*\* Pomer založený na jedinej vzorke odobratej 8-16 hodín po podaní dávky.

OD = jedenkrát denne; SD = jedna dávka; BID = dvakrát denne; TID = trikrát denne; QID = štyrikrát denne

Tabuľka 2: Účinok atorvastatínu na farmakokinetiku súbežne podávaných liekov

atorvastatín a dávkovací režim	súbežne podávaný liek
--------------------------------	-----------------------

	liek/dávka (mg)	Pomer AUC <sup>&amp;</sup>	klinické odporúčanie
40 mg OD počas 22 dní	perorálne kontraceptíva OD, 2 mesiace - noretindrón 1 mg - etinylestradiol 35 µg	1,28 1,19	žiadne zvláštne odporúčania
80 mg OD počas 10 dní	digoxín 0,25 mg OD, 20 dní	1,15	pacientov užívajúcich digoxín treba vhodne monitorovať
10 mg, SD	tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dní	1,08	Žiadne osobitné odporúčania.
80 mg OD počas 15 dní	*fenazón, 600 mg SD	1,03	žiadne zvláštne odporúčania
10 mg, OD počas 4 dní	fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dní	0,99	Žiadne osobitné odporúčania.
10 mg, OD počas 4 dní	fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dní	0,73	Žiadne osobitné odporúčania.

<sup>&</sup> Predstavuje pomer liečby (súbežne podávaný liek plus atorvastatín voči atorvastatínu samotnému).

\* Súbežné podávanie viacerých dávok atorvastatínu a fenazónu vykázalo malý až nezistiteľný účinok na klírens fenazónu.

OD = jedenkrát denne; SD = jedna dávka; BID = dvakrát denne.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Amlator je kontraindikovaný počas gravidity a dojčenia (pozri časť 4.3).

##### Ženy v plodnom veku

Plodné ženy majú počas liečby používať vhodnú antikoncepciu (pozri časť 4.3).

##### Gravidita

Bezpečnosť atorvastatínu a amlodipínu pri ľudskej gravidite nebola stanovená.

V štúdiách na zvieratách sa pri vysokých dávkach pozorovala reprodukčná toxicita amlodipínu (pozri časť 5.3).

Atorvastatín je kontraindikovaný počas gravidity (pozri časť 4.3). Bezpečnosť u gravidných žien nebola stanovená. U gravidných žien neboli s atorvastatínom uskutočnené žiadne kontrolované klinické skúšania. Vyskytli sa iba zriedkavé hlásenia o vrodených anomáliách po intrauterinnej expozícii inhibítorom HMG-CoA reductázy. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Liečba matiek atorvastatínom môže znížiť hladiny mevalonátu u plodu, ktorý je prekursorom biosyntézy cholesterolu. Ateroskleróza je chronický proces, takže bežné prerušenie liečby liekmi znižujúcimi lipidy počas gravidity má iba malý vplyv na dlhodobé riziko spojené s primárnou hypercholesterolémiou.

Pre tieto príčiny sa atorvastatín nemá podávať gravidným ženám, ženám, ktoré sa pokúšajú otehotnieť alebo majú podozrenie na graviditu. Počas gravidity alebo pokiaľ sa nevytlúči u ženy gravidita, sa má liečba atorvastatínom prerušiť (pozri časť 4.3).

##### Dojčenie

Amlodipín sa vylučuje do ľudského materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 až 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na dieťa nie je známy. Nie je známe, či sú atorvastatín a jeho metabolity vylučované do ľudského materského mlieka. U potkanov sú koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov v plazme podobné koncentráciám v mlieku (pozri časť 5.3).

Kvôli potenciálu pre závažné nežiaduce reakcie nemajú ženy, užívajúce Amlator dojčiť svoje deti (pozri časť 4.3). Atorvastatín je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

#### Fertilita

V štúdiách na zvieratách nemal atorvastatín žiadny vplyv na plodnosť samcov alebo samíc (pozri časť 5.3).

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov boli hlásené reverzibilné biochemické zmeny v hlavičke spermií. Klinické údaje o potenciálnom účinku amlodipínu na fertilitu nie sú dostatočné. V jednej štúdií na potkanoch boli zaznamenané nežiaduce účinky na fertilitu u samcov (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Nebola uskutočnená žiadna štúdia za účelom stanovenia účinku na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Amlodipín môže mať mierny až stredný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak pacient, užívajúci amlodipín trpí závratmi, bolesťou hlavy, únavou alebo nauzeou, schopnosť reagovať môže byť zhoršená. Odporúča sa opatrnosť, zvlášť na začiatku liečby.

Atorvastatín nemá takmer žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Nežiaduce účinky pozorované pri samotnom atorvastatíne alebo amlodipíne môžu byť potenciálnymi nežiaducimi účinkami Amlatoru.

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami počas liečby amlodipínom sú somnolencia, závrat, bolesti hlavy, palpitácie, začervenanie, bolesť brucha, nevoľnosť, opuch kĺbov, edém a únava.

V databáze 16 066 pacientov z klinických štúdií s atorvastatínom, kontrolovaných placebom (8755 atorvastatín verzus 7 311 placebo) boli pacienti liečení priemerne 53 týždňov; 5,2 % pacientov liečených atorvastatínom prerušilo liečbu pre nežiaduce reakcie v porovnaní s 4,0 % pacientov užívajúcich placebo.

Nasledujúca tabuľka uvádza profil nežiaducich reakcií atorvastatínu a amlodipínu podložený údajmi z klinických štúdií a rozsiahlymi postmarketingovými skúsenosťami.

Odhadované frekvencie reakcií sú zoradené podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (frekvencia nemôže byť určená z dostupných údajov).

<b>Triedy orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>nežiaduce reakcie atorvastatínu</b>	<b>nežiaduce reakcie amlodipínu</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>	<i>časté</i>	nazofaryngitída	
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	<i>zriedkavé veľmi zriedkavé</i>	trombocytopenia	trombocytopenia, leukopénia

<b>Triedy orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>nežiaduce reakcie atorvastatínu</b>	<b>nežiaduce reakcie amlodipínu</b>
<b>Poruchy imunitného systému</b>	<i>časté</i> <i>veľmi zriedkavé</i>	alergické reakcie anafylaktická reakcia	alergické reakcie
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	<i>časté</i> <i>menej časté</i> <i>veľmi zriedkavé</i>	hyperglykémia hypoglykémia, znížená chuť do jedla	hyperglykémia
<b>Psychické poruchy</b>	<i>menej časté</i> <i>zriedkavé</i>	nočné mory, nespavosť	depresia, zmeny nálady (vrátane úzkosti), nespavosť zmätenosť
<b>Poruchy nervového systému</b>	<i>časté</i> <i>menej časté</i> <i>zriedkavé</i> <i>veľmi zriedkavé</i> <i>neznáme</i>	bolesť hlavy závrat, parestézia, hypestézia, dysgeúzia, amnézia periférna neuropatia myasténia gravis	ospanlivosť, závrat, bolesť hlavy (najmä na začiatku liečby) synkopa, tremor, dysgeúzia, hypestézia, parestézia hypertónia (v svaloch), periférna neuropatia extrapyramídová porucha
<b>Poruchy oka</b>	<i>časté</i> <i>menej časté</i> <i>zriedkavé</i> <i>neznáme</i>	rozmazané videnie porucha videnia očná myasténia	poruchy zraku (vrátane diplopie)
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	<i>menej časté</i> <i>veľmi zriedkavé</i>	tinnitus strata sluchu	tinnitus
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	<i>časté</i> <i>menej časté</i> <i>veľmi zriedkavé</i>		palpitácie arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsiení) infarkt myokardu )
<b>Poruchy ciev</b>	<i>časté</i> <i>menej časté</i>		návaly tepla hypotenzia

<b>Triedy orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>nežiaduce reakcie atorvastatínu</b>	<b>nežiaduce reakcie amlodipínu</b>
	<i>veľmi zriedkavé</i>		vaskulitída
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	<i>časté</i>  <i>menej časté</i>	faryngolaryngeálna bolesť, epistaxa	dyspnoe,  kašeľ, rinitída
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	<i>časté</i>  <i>menej časté</i>  <i>veľmi zriedkavé</i>	hnačka, zápcha, plynatosť, nauzea, dyspepsia  vracanie, bolesť v hornej a dolnej časti brucha, grganie, pankreatitída	bolesť brucha, nauzea, dyspepsia, zmena správania sa čriev (vrátane hnačky a zápchy), vracanie, sucho v ústach  pankreatitída, gastritída, hyperplázia d'asiem
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>	<i>menej časté</i>  <i>zriedkavé</i>  <i>veľmi zriedkavé</i>	hepatitída  cholestáza  zlyhanie pečene	hepatitída, žltacka
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	<i>menej časté</i>    <i>zriedkavé</i>    <i>veľmi zriedkavé</i>    <i>neznáme</i>	žihľavka, alopecia, kožná vyrážka, svrbenie    angioneurotický edém, bulózna dermatitída, vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy	alopécia, purpura, zmena farby kože, hyperhidróza, svrbenie, vyrážka, exantém, urtikária    angioedém, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, Quinckeho edém, fotosenzitívne reakcie  toxická epidermálna nekrolýza
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	<i>časté</i>    <i>menej časté</i>	myalgia, artralgia, bolesť končatín, svalové kŕče, opuch kĺbov, bolesť chrbta  bolesť šije, svalová únava	opuch členkov, svalové kŕče  artralgia, myalgia, bolesť chrbta

<b>Triedy orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>nežiaduce reakcie atorvastatínu</b>	<b>nežiaduce reakcie amlodipínu</b>
	<i>zriedkavé</i>	myopatia, myozitída, rabdomyolýza, ruptúra svalu, tendinopatia, niekedy skomplikovaná ruptúrou šľachy	
	<i>veľmi zriedkavé</i>	syndróm podobný lupusu	
	<i>neznáme</i>	nekrotizujúca myopatia sprostredkovaná imunitným systémom*	
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	<i>menej časté</i>		poruchy močenia, nočné močenie, časté močenie
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	<i>menej časté</i>		impotencia, gynekomastia
	<i>veľmi zriedkavé</i>	gynekomastia	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	<i>veľmi časté</i>		edém
	<i>časté</i>		únava, asténia
	<i>menej časté</i>	malátnosť, asténia, bolesť hrudníka, periférny edém, únava, pyrexia	bolesť hrudníka, bolesť, malátnosť
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	<i>časté</i>	abnormálne pečňové funkčné testy**, zvýšená kreatínkináza v krvi***	
	<i>menej časté</i>	pozitívne biele krvinky v moči, zvýšenie telesnej hmotnosti	zvýšenie telesnej hmotnosti, zníženie telesnej hmotnosti
	<i>veľmi zriedkavé</i>		zvýšenie pečňových enzýmov****

\* Pozri časť 4.4

\*\* Ako pri iných inhibítoroch HMG-CoA reduktázy boli u pacientov, užívajúcich atorvastatín hlásené zvýšené sérové transaminázy. Tieto zmeny sú zvyčajne mierne, prechodné a nevyžadovali prerušenie liečby. Klinicky závažné (> 3-krát viac ako normálna horná hranica) zvýšenia sérových transamináz sa vyskytli u 0,8 % pacientov liečených atorvastatínom. Tieto zvýšenia boli závislé od dávky a u všetkých pacientov boli reverzibilné.

\*\*\* Zvýšené hladiny kreatínkinázy (CK) viac ako 3-krát nad normál sa vyskytli u 2,5 % pacientov liečených atorvastatínom, podobné iným inhibítorom HMG-CoA reduktázy v klinických skúšaníach. Hladiny nad 10-násobkom normálnej hornej hranice sa vyskytli u 0,4 % pacientov liečených atorvastatínom (pozri časť 4.4).

\*\*\*\* Najčastejšie charakteru cholestázy.



### Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov vo veku 10 až 17 rokov liečených atorvastatínom bol profil nežiaducich reakcií vo všeobecnosti podobný tomu u pacientov liečených placebom, najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami v oboch skupinách, bez ohľadu na posúdenie kauzality, boli infekcie.

V trojročnej štúdií nebol pozorovaný žiaden klinicky významný účinok na rast a pohlavné dospievanie na základe posúdenia celkového dospievania a vývoja, posúdenia Tannerovho štádia a merania výšky a hmotnosti. Profil bezpečnosti a znášanlivosti u pediatrických pacientov bol podobný známemu bezpečnostnému profilu atorvastatínu u dospelých pacientov.

Databáza klinickej bezpečnosti zahŕňa údaje o bezpečnosti pre 520 pediatrických pacientov, ktorí dostávali atorvastatín, z ktorých 7 pacientov bol mladších < 6 rokov, 121 pacientov bolo vo vekovom rozmedzí 6 až 9 rokov a 392 pacientov bolo vo veku 10 až 17 rokov. Na základe dostupných údajov sú frekvencia, druh a závažnosť nežiaducich reakcií u detí rovnaké ako u dospelých.

Pri niektorých statínoch boli hlásené nasledujúce nežiaduce udalosti:

- sexuálna dysfunkcia
- depresia
- výnimočné prípady intersticiálneho ochorenia pľúc, najmä pri dlhodobej liečbe statínmi (pozri časť 4.4)
- diabetes mellitus: frekvencia závisí od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glukóza v krvi na lačno  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, zvýšené triglyceridy, hypertenzia v anamnéze).

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania.

### *Amlodipín*

Skúsenosti s úmyselným predávkovaním u ľudí sú obmedzené.

### Symptómy

Dostupné informácie naznačujú, že veľké predávkovanie môže viesť k rozsiahlej periférnej vazodilatácii a možnej reflexnej tachykardii. Bola hlásená výrazná a pravdepodobne dlhodobá systémová hypotenzia, vrátane šoku s následnou smrťou.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejaviť oneskoreným nástupom (24–48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu.

Včasné resuscitačné opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

### Liečba

Klinicky významná hypotenzia spôsobená predávkovaním amlodipínu vyžaduje aktívnu kardiovaskulárnu podpornú starostlivosť, vrátane častého monitoringu funkcie srdca a pľúc, zvýšenú polohu končatín, sledovanie objemu tekutín v cirkulácii a diurézu.

Vazokonstrikčné látky môžu pomôcť udržať cievny tonus a tlak krvi, ak ich podanie nie je kontraindikované. Kalciumglukonát aplikovaný intravenózne môže pomôcť zrušiť blokádu kalciových kanálov.

V niektorých prípadoch môže byť vhodný výplach žalúdka. Ukázalo sa, že požitie živočíšneho uhlia zdravými dobrovoľníkmi do 2 hodín po podaní 10 mg amlodipínu znížilo absorpciu amlodipínu.

Keďže sa amlodipín extenzívne viaže na bielkoviny, nie je pravdepodobné, že by dialýza bola účinná.

#### *Atorvastatín*

Špeciálna liečba pri predávkovaní atorvastatínom neexistuje. Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, pacienta treba liečiť symptomaticky a v prípade potreby začať s podpornou liečbou. Majú sa vykonať pečenevé testy a treba monitorovať hodnoty CK v krvnom sére. Keďže sa atorvastatín výrazne viaže na plazmatické proteíny, hemodialýza nemá význam pre zvýšenie klírensu atorvastatínu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: hypolipidemiká, inhibítory HMG CoA reductázy, iné kombinácie (atorvastatín a amlodipín) ATC kód: C10BX03

#### Atorvastatín

Atorvastatín je selektívny, kompetitívny inhibítor HMG-CoA reductázy, rýchlosť obmedzujúci enzým, zodpovedný za konverziu 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-koenzýmu A na mevalonát, čo je prekursor sterolov, vrátane cholesterolu. V pečeni sú triglyceridy a cholesterol zabudované do lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (VLDL) a plazmou sú transportované do periférnych tkanív. Lipoproteín s nízkou hustotou (LDL) sa tvorí z VLDL a je primárne katabolizovaný receptormi s vysokou afinitou k LDL (LDL receptor).

Atorvastatín znižuje plazmatické koncentrácie cholesterolu a sérové koncentrácie lipoproteínov inhibíciou HMG-CoA-reductázy a následne inhibíciou biosyntézy cholesterolu v pečeni a zvyšuje počet pečenevých LDL receptorov na povrchu bunky pre zrýchlenie vychytávania a katabolizmu LDL.

Atorvastatín znižuje tvorbu LDL a počet LDL častíc. Atorvastatín zapríčiňuje výrazné a trvalé zvýšenie aktivity LDL receptorov spojené s výhodnými zmenami kvality cirkulujúcich LDL častíc. Atorvastatín účinne znižuje hladiny LDL-cholesterolu u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, čo je populácia, ktorá obvykle nereaguje na hypolipidemickú liečbu.

V klinickej štúdii sledujúcej odozvu liečby v závislosti od dávky bolo dokázané, že atorvastatín znižuje hladiny celkového cholesterolu (30 - 46 %), LDL-cholesterolu (41 % - 61 %), apolipoproteínu B (34 % - 50 %) a triglyceridov (14 % - 33 %), pričom súčasne vyvolal vo variabilnej miere zvýšenie HDL-cholesterolu a apolipoproteínu A1.

Tieto výsledky sa zistili u pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, nefamiliárnymi formami hypercholesterolémie a zmiešanými hyperlipidémiami, vrátane pacientov s diabetom mellitus nezávislým od inzulínu.

Bolo dokázané, že zníženie celkového-C, LDL-C a apolipoproteínu B znižuje riziko kardiovaskulárnych príhod a kardiovaskulárnej mortality.

#### Homozygotná familiárna hypercholesterolémia

Do multicentrickej 8-týždňovej, otvorenej štúdie liečby poslednej voľby s voliteľnou dlhodobou fázou ľubovoľnej dĺžky bolo zahrnutých 335 pacientov, z ktorých bola u 89 identifikovaná homozygotná familiárna hypercholesterolémia. U týchto 89 pacientov bolo stredné percentuálne zníženie LDL-C približne 20 %. Atorvastatín bol podávaný v dávkach do 80 mg/deň.

### Ateroskleróza

V štúdií REVERSAL (Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering = Reverzia aterosklerózy agresívnym znížením lipidov) bol u pacientov s ischemickou chorobou srdca posudzovaný účinok intenzívneho zníženia lipidov atorvastatínom v dávke 80 mg denne a štandardného stupňa zníženia lipidov pravastatínom 40 mg denne na koronárnu aterosklerózu pomocou intravaskulárneho ultrazvuku (IVUS) počas koronarografie. V tejto randomizovanej, dvojito-zaslepenej, multicentrickej, kontrolovanej klinickej štúdií bol IVUS vykonaný na začiatku a v 18. mesiaci sledovania u 502 pacientov. V skupine atorvastatínu (n = 253) nedošlo k žiadnej progresii aterosklerózy.

Stredná zmena v celkovom objeme aterómu vyjadrená v percentách (primárne kritérium štúdie) bola oproti hodnote na začiatku sledovania - 0,4 % (p = 0,98) v skupine atorvastatínu a + 2,7 % (p = 0,001) v skupine pravastatínu (n = 249). Pri porovnaní s pravastatínom boli účinky atorvastatínu štatisticky významné (p = 0,02). V tejto štúdií nebol skúmaný účinok intenzívneho zníženia lipidov na sledované kardiovaskulárne parametre (napr. potreba revaskularizácie, nefatálny infarkt myokardu, koronárna smrť).

V skupine atorvastatínu sa LDL-C oproti hodnote na začiatku sledovania 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) znížil na priemernú hodnotu 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) a v skupine pravastatínu sa LDL-C oproti hodnote na začiatku sledovania 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p < 0,0001) znížil na priemernú hodnotu 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26). Atorvastatín tiež významne znížil priemernú hodnotu celkového cholesterolu o 34,1 % (pravastatín: - 18,4 %, p < 0,0001), priemernú hodnotu triglyceridov o 20 % (pravastatín: - 6,8 %, p < 0,0009) a priemernú hodnotu apolipoproteínu B o 39,1 % (pravastatín: - 22,0 %, p < 0,0001). Atorvastatín zvýšil priemernú hodnotu HDL-C o 2,9 % (pravastatín: + 5,6 %, p = nevýznamné). V skupine atorvastatínu bola priemerná hodnota zníženia CRP 36,4 % v porovnaní s 5,2 % znížením v skupine pravastatínu (p < 0,0001).

Výsledky štúdie boli získané pri dávke 80 mg. Preto ich nemožno extrapolovať na nižšie dávky.

Profily bezpečnosti a tolerability dvoch liečených skupín boli porovnateľné.

V tejto štúdií nebol skúmaný účinok intenzívneho znižovania lipidov na hlavné kardiovaskulárne ukazovatele. Preto je klinický význam týchto obrazných výsledkov pre primárnu a sekundárnu prevenciu kardiovaskulárnych príhod neznámy.

### Akútny koronárny syndróm

V štúdií MIRACL sa atorvastatín v dávke 80 mg hodnotil u 3086 pacientov (atorvastatín n = 1 538; placebo n = 1 548) s akútnym koronárnym syndrómom (infarktom myokardu bez Q vlny alebo nestabilnou angínou pectoris). Liečba začala počas akútnej fázy po prijatí do nemocnice a trvala 16 týždňov. Liečba atorvastatínom 80 mg/deň predĺžila čas do výskytu kombinovaného primárne sledovaného parametra definovaného ako smrť z akejkoľvek príčiny, nefatálny infarkt myokardu, resuscitované zastavenie srdca alebo angína pectoris s prejavmi ischemie myokardu vyžadujúcimi hospitalizáciu, čo svedčí o znížení rizika o 16 % (p = 0,048). Toto bolo podmienené hlavne 26 % poklesom opakovanej hospitalizácie pre angínu pectoris s prejavmi ischemie myokardu (p = 0,018). Ostatné sekundárne sledované parametre nedosiahli samé osebe štatistickú významnosť (celkovo: placebo: 22,2 %, atorvastatín: 22,4 %).

Bezpečnostný profil atorvastatínu v štúdií MIRACL bol v súlade s tým, čo je opísané v časti 4.8.

### Prevenia kardiovaskulárneho ochorenia

Účinok atorvastatínu na ischemickú chorobu srdca s fatálnymi a nefatálnymi prejavmi bol hodnotený v randomizovanej, dvojito-zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm = Anglo-škandinávská štúdia zameraná na

kardiálne výsledky v hypolipidemickom ramene). Pacienti boli hypertonici vo veku 40 - 79 rokov bez predchádzajúceho infarktu myokardu alebo liečby angíny pectoris a s hladinami celkového cholesterolu (TC)  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Všetci pacienti mali aspoň 3 z vopred definovaných kardiovaskulárnych rizikových faktorov: mužské pohlavie, vek  $\geq 55$  rokov, fajčenie, diabetes mellitus, pozitívnu anamnézu ICHS u prvostupňového príbuzného, TC: HDL-C  $> 6$ , ischemickú chorobu dolných končatín, hypertrofiu ľavej srdcovej komory, cerebrálnu príhodu v minulosti, špecifické zmeny na EKG, proteinúriu/albuminúriu. Nie u všetkých zaradených pacientov bolo zistené vysoké riziko vzniku kardiovaskulárnej príhody.

Pacienti dostávali antihypertenznú liečbu (buď amlodipín alebo režim na báze atenololu) a buď atorvastatín 10 mg denne (n = 5 168) alebo placebo (n = 5 137).

Účinok atorvastatínu na zníženie absolútneho a relatívneho rizika bol nasledovný:

<i>Príhoda</i>	<i>Zníženie relatívneho rizika (%)</i>	<i>Počet príhod (atorvastatín oproti placebo)</i>	<i>Zníženie absolútneho rizika<sup>1</sup> (%)</i>	<i>hodnota p</i>
Fatálna ICHS plus nefatálny IM	36	100 v. 154	1,1	0,0005
Všetky kardiovaskulárne príhody a revascularizačné zákroky	20	389 v. 483	1,9	0,0008
Všetky koronárne príhody	29	178 v. 247	1,4	0,0006

<sup>1</sup>Na základe rozdielu v približnom výskyte príhod počas priemerného obdobia sledovania 3,3 roka. ICHS = ischemická choroba srdca; IM = infarkt myokardu.

Celková mortalita a kardiovaskulárna mortalita sa významne neznižili (185 oproti 212 príhodám, p = 0,17 a 74 oproti 82 príhodám, p = 0,51). V analýzach podskupín podľa pohlavia (81 % mužov, 19 % žien) bol pozorovaný pozitívny účinok atorvastatínu u mužov, ale nedal sa zistiť u žien, pravdepodobne v dôsledku nízkeho výskytu príhod v podskupine žien. Celková a kardiovaskulárna mortalita boli číselne vyššie u pacientok (38 oproti 30 a 17 oproti 12), ale toto nebolo štatisticky významné. Bola zaznamenaná významná interakcia s liečbou v dôsledku antihypertenznej liečby v úvode štúdie. Primárne sledovaný parameter (fatálna ICHS plus nefatálny IM) sa významne znížil atorvastatínom u pacientov liečených amlodipínom (HR 0,47 (0,32 – 0,69), p = 0,00008), ale neznižil sa u tých, ktorí boli liečení atenololom (HR 0,83 (0,59 – 1,17), p = 0,287).

Účinok atorvastatínu na fatálne a nefatálne kardiovaskulárne choroby bol tiež posudzovaný v randomizovanej, dvojito-zaslepanej, multicentrickej, placebom kontrolovanej štúdiu CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study = Štúdia zameraná na podporný účinok atorvastatínu pri diabete) u pacientov s diabetes mellitus 2. typu vo veku 40 - 75 rokov bez pozitívnej anamnézy kardiovaskulárneho ochorenia a s LDL-C  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) a TG  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). Všetci pacienti mali aspoň 1 z nasledujúcich rizikových faktorov: hypertenziu, aktívne fajčenie, retinopatiu, mikroalbuminúriu alebo makroalbuminúriu.

Pacienti boli liečení buď atorvastatínom 10 mg denne (n = 1 428) alebo placebom (n = 1 410) počas priemerného obdobia sledovania 3,9 roka.

Účinok atorvastatínu na zníženie absolútneho a relatívneho rizika bol nasledovný:

<i>Príhoda</i>	<i>Zníženie relatívneho rizika (%)</i>	<i>Počet príhod (atorvastatín oproti placebo)</i>	<i>Zníženie absolútneho rizika<sup>1</sup> (%)</i>	<i>hodnota p</i>
Závažné kardiovaskulárne príhody (fatálny a nefatálny AIM, tichý IM, akútna smrť pri ICHS, nestabilná angína)	37	83 v. 127	3,2	0,0010

pektoris, CABG, PTCA, revaskularizácia, mŕtvica)				
IM (fatálny a nefatálny AIM, tichý IM)	42	38 v. 64	1,9	0,0070
Mŕtvica (fatálna a nefatálna)	48	21 v. 39	1,3	0,0163

<sup>1</sup>Na základe rozdielu v približnom výskyte príhod počas priemerného obdobia sledovania 3,9 roka. AIM = akútny infarkt myokardu; CABG = aortokoronárny bypass; ICHS = ischemická choroba srdca; IM = infarkt myokardu; PTCA = perkutánna transluminálna koronárna angioplastika.

Nebol dokázaný žiadny rozdiel v účinku liečby v závislosti od pohlavia pacienta, jeho veku alebo hodnoty LDL-C v úvode štúdie. Priaznivý trend bol pozorovaný v zmysle výskytu mortality (82 úmrtí v placebovej skupine oproti 61 úmrtiam v atorvastatínovej skupine,  $p = 0,0592$ ).

### Rekurentná náhla cievna mozgová príhoda

V štúdií SPARCL (Prevenia náhlej cievnej mozgovej príhody agresívnym znížením hladín cholesterolu) bol hodnotený účinok 80 mg atorvastatínu denne alebo placebo na náhlu cievnu mozgovú príhodu u 4 731 pacientov, ktorí mali náhlu cievnu mozgovú príhodu alebo tranzitórny ischemický atak (TIA) v priebehu predchádzajúcich 6 mesiacov a nemali pozitívnu anamnézu ischemickej choroby srdca (ICHS). 60 % pacientov boli muži vo veku 21 - 92 rokov (priemerný vek 63 rokov) a ich priemerná hodnota LDL cholesterolu na začiatku sledovania bola 3,4 mmol/l (133 mg/dl). Priemerná hodnota LDL-C počas liečby atorvastatínom bola 1,9 mmol/l (73 mg/dl) a 3,3 mmol/l (129 mg/dl) počas liečby placebom. Stredná hodnota sledovania bola 4,9 rokov.

Atorvastatín 80 mg znižoval riziko primárne sledovaného parametra fatálnej alebo nefatálnej náhlej cievnej mozgovej príhody o 15 % (HR 0,85; 95 % IS, 0,72-1,00;  $p = 0,05$  alebo 0,84; 95 % IS, 0,71-0,99;  $p = 0,03$  po úprave faktorov na začiatku sledovania) v porovnaní s placebom. Celková mortalita pri použití atorvastatínu bola 9,1 % (216/2 365) oproti 8,9 % (211/2 366) pri placebe.

V *post hoc* analýze znižoval atorvastatín 80 mg výskyt ischemickej náhlej cievnej mozgovej príhody (218/2 365; 9,2 % oproti 274/2 366; 11,6 %;  $p = 0,01$ ) a zvyšoval výskyt hemoragickej náhlej cievnej mozgovej príhody (55/2 365; 2,3 % oproti 33/2 366; 1,4 %;  $p = 0,02$ ) v porovnaní s placebom.

- Riziko hemoragickej náhlej cievnej mozgovej príhody bolo zvýšené u pacientov, ktorí vstúpili do štúdie s anamnézou už prekonanej hemoragickej náhlej cievnej mozgovej príhody (7/45 u atorvastatínu oproti 2/48 u placeba; HR 4,06; 95 % IS, 0,84-19,57) a riziko ischemickej náhlej cievnej mozgovej príhody bolo v oboch skupinách podobné (3/45 u atorvastatínu oproti 2/48 u placeba; HR 1,64; 95 % IS; 0,27-9,82).
- Riziko hemoragickej náhlej cievnej mozgovej príhody bolo zvýšené u pacientov, ktorí vstúpili do štúdie s anamnézou už prekonaného lakunárneho mozgového infarktu (20/708 u atorvastatínu oproti 4/701 u placeba; HR 4,99; 95 % IS; 1,71-14,61), ale u týchto pacientov bolo tiež znížené riziko ischemickej náhlej cievnej mozgovej príhody (79/708 u atorvastatínu oproti 102/701 u placeba; HR 0,76; 95 % IS; 0,57-1,02). Je možné, že výsledné riziko náhlej cievnej mozgovej príhody je zvýšené u pacientov s anamnézou už prekonaného lakunárneho mozgového infarktu, ktorí dostávajú 80 mg atorvastatínu/deň.

V podskupine pacientov s anamnézou už prekonanej hemoragickej náhlej cievnej mozgovej príhody bola celková mortalita pri použití atorvastatínu 15,6 % (7/45) oproti 10,4 % (5/48) pri placebe.

V podskupine pacientov s anamnézou už prekonaného lakunárneho mozgového infarktu bola celková mortalita pri použití atorvastatínu 10,9 % (77/708) oproti 9,1 % (64/701) pri placebe.

### Pediatrická populácia

*Heterozygotná familiárna hypercholesterolémia u pediatrických pacientov vo veku 6 - 17 rokov*

U detí a dospievajúcich s geneticky potvrdenou heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou a východiskovou hodnotou LDL-C  $\geq 4$  mmol/l sa uskutočnila 8 týždňov trvajúca otvorená štúdia na vyhodnotenie farmakokinetiky, farmakodynamiky a bezpečnosti a tolerancie atorvastatínu. Zaradených bolo celkovo 39 detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov. Skupina A zahŕňala 15 detí vo veku 6 až 12 rokov a v Tannerovom štádiu 1. Skupina B zahŕňala 24 detí vo veku 10 až 17 rokov a v Tannerovom štádiu  $\geq 2$ .

V skupine A bola začiatková dávka atorvastatínu 5 mg denne vo forme žuvacích tabliet a v skupine B 10 mg atorvastatínu denne vo forme tabliet. Dávka atorvastatínu sa mohla zdvojnásobiť, ak pacient nedosiahol vo 4. týždni cieľovú hodnotu LDL-C  $< 3,35$  mmol/l a ak sa atorvastatín dobre toleroval.

Priemerné hodnoty LDL-C, TC, VLDL-C a Apo B sa znížili v 2. týždni u všetkých pacientov. U pacientov, u ktorých sa dávka zdvojnásobila, sa pozoroval ďalší pokles už do 2 týždňov, hneď pri prvom vyhodnotení po navýšení dávky. Priemerný percentuálny pokles v hladinách lipidov bol podobný v oboch skupinách bez ohľadu na to, či pacient zotrval na začiatkovej dávke, alebo jeho začiatková dávka sa zdvojnásobila. V 8. týždni bol priemerný percentuálny pokles voči východiskovej hodnote u LDL-C približne 40 % a u TC približne 30 % v celom rozsahu expozícií.

V druhej otvorenej, jednoskupinovej štúdií bolo registrovaných 271 detí mužského a ženského pohlavia vo veku 6-15 rokov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (HeFH), ktorí boli liečení atorvastatínom po dobu až troch rokov. Zaradenie do štúdie si vyžadovalo potvrdenie HeFH a východiskovú hladinu LDL-C  $\geq 4$  mmol/L (približne 152 mg/dl). Štúdia zahŕňala 139 detí v Tannerovom štádiu vývoja 1 (vo všeobecnosti od 6-10 rokov veku). Dávkovanie atorvastatínu (jedenkrát denne) sa začalo na 5 mg (žuvacie tablety) u detí mladších ako 10 rokov. Začiatková dávka u detí starších ako 10 rokov bola 10 mg atorvastatínu (jedenkrát denne). U všetkých detí bola možná titrácia na vyššie dávky, aby dosiahli cieľovú hladinu  $< 3,35$  mmol/l LDL-C. Priemerná vážená dávka pre deti vo veku 6 až 9 rokov bola 19,6 mg a priemerná vážená dávka pre deti vo veku 10 rokov a viac bola 23,9 mg.

Priemerná (+/- SD) hodnota východiskovej hodnoty LDL-C bola 6,12 (1,26) mmol/l, čo bolo približne 233 (48) mg/dl. Pre konečné výsledky pozri tabuľku 3 nižšie.

Údaje neboli v súlade s žiadnym liečebným účinkom na ktorýkoľvek z parametrov rastu a vývoja (t.j. výška, hmotnosť, BMI, Tannerovo štádium, hodnotenie celkového dospievania a vývoja vyšetrojúcim) u pediatrických a adolescentných pacientov s HeFH, ktorí boli liečení atorvastatínom počas tejto 3-ročnej štúdie. Nebol zaznamenaný žiaden liečebný účinok hodnotený vyšetrojúcim na výšku, hmotnosť, BMI podľa veku alebo pohlavia podľa návštevy.

<b>Účinky atorvastatínu na zníženie lipidov u dospievajúcich chlapcov a dievčat s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (mmol/l)</b>						
Časový bod	N	TC (S.D.)	LDL-C (S.D.)	HDL-C (S.D.)	TG (S.D.)	Apo B (S.D.)#
Východisková hodnota	271	7,86(1,30)	6,12(1,26)	1,314(0,2663)	0,93(0,47)	1,42(0,28)**
Mesiac 30	206	4,95(0,77)*	3,25(0,67)	1,327(0,2796)	0,79(0,38)*	0,90(0,17)*
Mesiac 36/ET	240	5,12(0,86)	3,45(0,81)	1,308(0,2739)	0,78(0,41)	0,93(0,20)***

TC = celkový cholesterol; LDL-C = cholesterol s nízkou hustotou lipoproteínov (LDL-cholesterol); HDL-C = cholesterol s vysokou hustotou lipoproteínov (HDL-cholesterol); TG = triglyceridy; Apo B = apolipoproteín B; "Mesiac 36/ET" zahŕňal údaje o konečných návštevách pre subjekty, ktoré ukončili účasť pred plánovaným 36-mesačným časovým bodom, ako aj úplné 36-mesačné údaje pre subjekty, ktoré dokončili 36-mesačnú účasť; "\*" = Mesiac 30 N pre tento parameter bol 207; "\*\*\*" = Východisková hodnota N pre tento parameter bola 270; "\*\*\*\*" = Mesiac 36/ET N pre tento parameter bol 243; "#" = g/l pre Apo B.

*Heterozygotná familiárna hypercholesterolémia u pediatrických pacientov vo veku 10 - 17 rokov*

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdiu pokračujúcej otvorenou fázou bolo 187 chlapcov a postmenarchálnych dievčat vo veku 10 - 17 rokov (priemerný vek 14,1 rokov) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (FH) alebo ťažkou hypercholesterolémiou randomizovaných na liečbu atorvastatínom (n = 140) alebo placebom (n = 47) počas 26 týždňov a následne sa všetkým podával atorvastatín ďalších 26 týždňov. Dávka atorvastatínu bola 10 mg (raz denne) počas prvých 4 týždňov a potom sa titrovala na 20 mg, ak bola hladina LDL-C > 3,36 mmol/l. Počas 26 týždňov dvojito zaslepenej fázy atorvastatín signifikantne znížil plazmatické hladiny celkového cholesterolu, LDL-C, triacylglyceridov a apolipoproteínu B. Počas 26 týždňov dvojito zaslepenej fázy priemerná dosiahnutá hladina LDL-C bola 3,38 mmol/l (interval: 1,81 - 6,26 mmol/l) v atorvastatínovom ramene v porovnaní s 5,91 mmol/l (interval: 3,93 - 9,96 mmol/l) v ramene s placebom.

Ďalšia štúdia u pediatrických pacientov porovnávajúca atorvastatín s cholestipolom u pacientov s hypercholesterolémiou vo veku 10 - 18 rokov ukázala, že v 26. týždni atorvastatín (n = 25) dosiahol signifikantné zníženie hladiny LDL-C (p < 0,05) v porovnaní s cholestipolom (n = 31).

Štúdia umožňujúca poskytnúť liek pacientovi z humanitárnych dôvodov pred schválením registrácie lieku ("compassionate use study") u pacientov s ťažkou hypercholesterolémiou (vrátane homozygotnej hypercholesterolémie) zahŕňala 46 pediatrických pacientov liečených atorvastatínom v titrovanej dávke podľa odpovede (niektorí pacienti dostávali 80 mg atorvastatínu denne). Štúdia trvala 3 roky: LDL cholesterol sa znížil o 36 %.

Dlhotrvalá účinnosť liečby atorvastatínom v detstve za účelom zníženia morbidita a mortality v dospelosti nebola potvrdená.

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre atorvastatín v liečbe heterozygotnej hypercholesterolémie u detí do 6 rokov a v liečbe homozygotnej hypercholesterolémie u detí a dospievajúcich do 18 rokov, kombinovanej (zmiešanej) hypercholesterolémie, primárnej hypercholesterolémie a v prevencii kardiovaskulárnych príhod (pozri časť 4.2).

### Amlodipín

Amlodipín je inhibítor vstupu kalciových iónov (blokátor pomalého kanála alebo antagonist kalciových iónov) a inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkých svalov ciev a srdcovej svaloviny.

Mechanizmom antihypertenzného účinku amlodipínu je priamy relaxačný vplyv na hladké svaly ciev. Presný mechanizmus, ktorým amlodipín vyvoláva úľavu symptómov angíny pectoris nie je úplne známy, ale amlodipín redukuje celkovú ischemickú záťaž dvoma nasledovnými účinkami.

- Amlodipín dilatuje periférne arterioly a znižuje teda celkovú periférnu rezistenciu (afterload), proti ktorej pracuje srdce. Keďže frekvencia srdca ostáva stabilná, táto menšia záťaž srdca znižuje spotrebu energie v myokarde a potrebu kyslíka.
- Mechanizmus účinku amlodipínu pravdepodobne tiež zahŕňa aj dilatáciu hlavných koronárnych artérií a koronárnych arteriol v normálnych aj ischemických oblastiach. Táto dilatácia zvyšuje dodávku kyslíka myokardu u pacientov so spazmom koronárnych artérií (Prinzmetalova alebo variantná angína pectoris) a uvoľňuje koronárnu vazokonstrikciu indukovanú fajčením.

U pacientov s hypertenziou vedie dávkovanie jedenkrát denne ku klinicky významnému zníženiu tlaku krvi v ľahu aj v stojí počas celého 24-hodinového intervalu. Vzhľadom k pozvoľnému nástupu účinku nie je podávanie amlodipínu spojené s akútnou hypotenziou.

U pacientov s angínou pectoris dávkovanie amlodipínu jedenkrát denne predlžuje celkový čas schopnosti vykonávať fyzickú záťaž, časový interval do vzniku anginóznych ťažkostí a čas do objavenia sa 1-milimetrovej depresie ST segmentu a znižuje frekvenciu anginóznych záchvatov, ako aj potrebu užívania nitroglycerínu.

Podávanie amlodipínu nie je spojené so žiadnymi nepriaznivými metabolickými účinkami, ani zmenami plazmatických lipidov a je vhodné u pacientov s astmou, cukrovkou a dnou.

*Ischemická choroba srdca (ICHS)*

Účinnosť amlodipínu v prevencii klinických príhod u pacientov s ischemickou chorobou srdca (ICHS) bola hodnotená v samostatnej, multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií s 1 997 pacientmi nazvanej Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). Z týchto pacientov bolo počas 2 rokov 663 liečených amlodipínom 5-10 mg, 673 pacientov bolo liečených enalaprilom 10-20 mg a 655 pacientov bolo liečených placebom, navyše so štandardným podávaním statínov, betablokátorov, diuretík a aspirínu. Kľúčové výsledky účinnosti sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. Výsledky ukazujú, že liečba amlodipínom bola spojená s menším počtom hospitalizácií s angínou pectoris a revaskularizáciou u pacientov s ICHS.

<b>Výskyt významných klinických výsledkov v štúdií CAMELOT</b>					
Frekvencia výskytu kardiovaskulárnej príhody				amlodipín verus placebo	
Počet (%)					
Výsledky	amlodipín	placebo	enalapril	pomer rizika (95 % IS)	hodnota p
<b>Primárne sledovaný ukazovateľ</b>					
Nežiaduce kardiovaskulárne príhody	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<b>Jednotlivé zložky</b>					
Koronárna revaskularizácia	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizácia pre angínu	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nefatálny IM	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Mozgová príhoda alebo TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Kardiovaskulárna smrť	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizácia pre CHF	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Resuscitované zastavenie srdca	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Nový nástup ochorenia periférnych ciev	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Skratky: CHF = kongestívne zlyhanie srdca, IS = interval spoľahlivosti, IM = infarkt myokardu, TIA = tranzitórny ischemický útok.

*Srdcové zlyhávanie:* Hemodynamické štúdie a kontrolované klinické štúdie s využitím záťažových testov u pacientov so zlyhaním srdca II. – IV. stupňa podľa NYHA preukázali, že amlodipín na základe posúdenia tolerancie záťaže, ejekčnej frakcie ľavej komory a klinickej symptomatológie nespôsobuje klinické zhoršenie stavu.

Výsledky placebom kontrolovanej štúdie (PRAISE), v ktorej boli sledovaní pacienti so zlyhaním srdca III. – IV. stupňa podľa NYHA užívajúci digoxín, diuretikum a inhibítor angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) ukázali, že podávanie amlodipínu nezvyšuje riziko mortality alebo kombinovanej mortality a morbiditu u pacientov so srdcovým zlyhaním.

V následne vykonanej (follow-up) placebom kontrolovanej štúdií (PRAISE-2) pri dlhodobom sledovaní pacientov so srdcovým zlyhaním III. a IV. stupňa podľa NYHA bez klinických symptómov a objektívneho nálezu svedčiaceho pre ischemickú chorobu, pri stabilných dávkach ACE inhibítorov,



srdcových glykozidov a diuretík, nemal amlodipín účinok na celkovú kardiovaskulárnu mortalitu. V tej istej skupine bolo podávanie amlodipínu spojené s vyšším výskytom pľúcneho edému.

*Skúšanie zamerané na liečbu za účelom prevencie infarktu myokardu (ALLHAT):*

Randomizovaná dvojito-zaslepená morbiditno-mortalitná štúdia nazvaná Klinické skúšanie zamerané na antihypertenznú a hypolipidemickú liečbu za účelom prevencie infarktu myokardu (ALLHAT = Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) bola vykonaná na porovnanie terapie novšími liekmi: amlodipínom 2,5 – 10 mg/deň (blokátor kalciových kanálov) alebo lizinoprilom 10 – 40 mg/deň (ACE inhibítor) ako liekov prvej voľby s liečbou tiazidovým diuretikom chlortalidónom 12,5 – 25 mg/deň pri miernej až stredne závažnej hypertenzii. Celkovo bolo randomizovaných 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších, ktorí pokračovali v liečbe v priemere 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor koronárnej choroby srdca (ICHS), vrátane infarktu myokardu alebo cievej mozgovej príhody prekonanej pred viac ako 6 mesiacmi alebo dokumentované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (celkovo 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL cholesterol < 35 mg/dl = 0,91 mmol/l (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanú pomocou elektrokardiogramu alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenie cigariet v súčasnosti (21,9 %).

Primárne sledovaný parameter (endpoint) bol kombináciou fatálne končiacej ICHS alebo nefatálneho infarktu myokardu. V primárne sledovanom parametri nebol signifikantný rozdiel medzi liečbou amlodipínom a liečbou chlortalidónom (RR: 0,98; 95 % IS: 0,90-1,07; p = 0,65). Medzi sekundárne sledovanými parametrami bol výskyt zlyhania srdca (zložka zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho sledovaného parametra) významne vyšší v skupine amlodipínu v porovnaní so skupinou chlortalidónu (10,2 % vs 7,7 %; RR: 1,38; 95 % IS: 1,25-1,52; p<0,001). Navyše nebol žiadny signifikantný rozdiel v celkovej mortalite z akejkoľvek príčiny medzi liečbou amlodipínom a liečbou chlortalidónom (RR: 0,96; 95 % IS: 0,89-1,02; p = 0,20).

#### Pediatrická populácia

*Použitie u detí (vo veku 6 rokov a viac)*

V štúdiu, ktorej sa zúčastnilo 268 detí vo veku 6-17 rokov s prevažne sekundárnou hypertenziou, porovnanie dávky 2,5 mg a 5,0 mg amlodipínu s placebom, ukázalo, že obe dávky znižujú systolický krvný tlak signifikantne viac ako placebo. Rozdiel medzi oboma dávkami nebol štatisticky významný. Dlhodobý účinok amlodipínu na rast, pubertu a všeobecný vývoj neboli skúmané. Dlhodobá účinnosť liečby amlodipínom v detstve na zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality v dospelosti tiež nebola stanovená.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Atorvastatín

#### Absorpcia

Atorvastatín sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje; maximálne plazmatické koncentrácie ( $C_{max}$ ) sa dosahujú o 1 až 2 hodiny. Miera absorpcie je priamo úmerná dávke atorvastatínu. Po perorálnom podaní sú filmom obalené tablety s atorvastatínom biologicky dostupné z 95 až 99 % v porovnaní s perorálnym roztokom. Absolútna biologická dostupnosť atorvastatínu je približne 12 % a systémová dostupnosť inhibičnej aktivity reductázy HMG-CoA je približne 30 %. Nízka systémová dostupnosť sa pripisuje presystémovému klírensu na sliznici GIT a/alebo metabolizmu prvého prechodu v pečeni.

#### Distribúcia

Stredný distribučný objem atorvastatínu je približne 381 l. Atorvastatín sa viaže z  $\geq 95$  % na plazmatické bielkoviny.

#### Biotransformácia

Atorvastatín sa metabolizuje cytochrómom P450 3A4 na orto- a parahydroxylované deriváty a rôzne betaoxidačné produkty. Okrem ďalších metabolických dráh sa tieto produkty ďalej metabolizujú glukuronizáciou. *In vitro* je inhibícia HMG-CoA reductázy orto- a parahydroxylovými metabolitmi

rovnocenná s inhibíciou atorvastatínom. Približne 70 % cirkulujúcej inhibičnej aktivity HMG-CoA reduktázy sa pripisuje aktívnym metabolitom.

#### Eliminácia

Atorvastatín a jeho metabolity sa primárne vylučujú žľou po hepatálnom a/alebo extrahepatálnom metabolizme. Nezdá sa však, že by liek prechádzal výraznou enterohepatálnou recirkuláciou. Stredná hodnota eliminačného polčasu atorvastatínu v plazme je u človeka približne 14 hodín. Polčas inhibičnej aktivity HMG-CoA reduktázy je približne 20 až 30 hodín v dôsledku príspevku aktívnych metabolitov.

Atorvastatín je substrátom pečeňových transportérov, polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (OATP1B1) a transportéra 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatínu sú substráty OATP1B1. Atorvastatín sa identifikoval aj ako substrát pre efluxné transportéry P-glykoproteín (P-gp) a proteín rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP), ktoré môžu limitovať absorpciu atorvastatínu z čreva a jeho žľový klírens.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Starší ľudia*

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov sú u zdravých starších osôb vyššie ako u mladých dospelých, kým účinky na lipidy boli porovnateľné s tými, ktoré boli pozorované u mladších skupín pacientov.

##### *Pediatrická populácia*

V otvorenej, 8 týždňov trvajúcej štúdií, sa pediatrickí pacienti (vo veku 6 - 17 rokov) v Tannerovom štádiu 1 (n = 15) a v Tannerovom štádiu  $\geq 2$  (n = 24) s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou a východiskovou hodnotou LDL-C  $\geq 4$  mmol/l liečili jednorazovou dennou dávkou 5 mg alebo 10 mg atorvastatínu vo forme žuvacích tabliet alebo 10 mg alebo 20 mg vo forme filmom obalených tabliet. Telesná hmotnosť bola jedinou signifikantnou premennou v atorvastatínovom populačnom farmakokinetickom modeli. Zdanlivý klírens atorvastatínu po perorálnom podaní u pediatrických pacientov sa zdal byť podobný klírnsu u dospelých, keď sa meral alometricky podľa telesnej hmotnosti. Konzistentné poklesy hladín LDL-C a TC sa pozorovali v celom rozsahu expozícií atorvastatínu a o-hydroxyatorvastatínu.

##### *Pohlavie*

Koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov sa medzi ženami a mužmi líšia (ženy: približne o 20 % vyššia  $C_{max}$  približne o 10 % nižšia AUC). Tieto rozdiely nemajú klinický význam a nevedú ku klinicky významným rozdielom v účinkoch na lipidy medzi mužmi a ženami.

##### *Porucha funkcie obličiek*

Ochorenie obličiek nemá žiadny vplyv na plazmatické koncentrácie alebo účinok na lipidy u atorvastatínu ani jeho aktívnych metabolitov.

##### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s chronickým alkoholickým ochorením pečene (Child-Plugh B) sú plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov výrazne zvýšené ( $C_{max}$  približne 16-násobne a AUC približne 11-násobne).

##### *Polymorfizmus SLCO1B1*

Vychytávanie všetkých inhibítorov HMG-CoA reduktázy, vrátane atorvastatínu, pečeňou zahrnuje prenášač OATP1B1. U pacientov s polymorfizmom SLCO1B1 hrozí riziko zvýšenej expozície atorvastatínom, čo môže viesť k zvýšeniu rizika rabdomyolýzy (pozri časť 4.4). Polymorfizmus génu kódujúceho OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) sa spája s 2,4-násobne vyššou expozíciou atorvastatínom (AUC) než u jedincov bez tohto variantu genotypu (c.521TT). U týchto pacientov je tiež možné genetické poškodenie vychytávania atorvastatínu pečeňou. Možné vplyvy na účinnosť nie sú známe.

#### Amlodipín

### Absorpcia

Po perorálnom podaní terapeutických dávok sa amlodipín dobre absorbuje s maximálnymi hladinami v sére medzi 6-12 hodinami po dávke. Absolútna biologická dostupnosť sa odhaduje v rozmedzí 64 a 80 %. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená príjmom potravy.

### Distribúcia

Distribučný objem je asi 21 l/kg. *In vitro* štúdie ukázali, že približne 97,5 % cirkulujúceho amlodipínu sa viaže na plazmatické bielkoviny.

### Biotransformácia/eliminácia

Terminálny plazmatický eliminačný polčas je asi 35-50 hodín a je v súlade s dávkovaním raz denne. Amlodipín sa vo veľkej miere metabolizuje v pečeni na inaktívne metabolity s 10 % materskej látky a 60 % metabolitov sa vylučuje močom.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie pečene*

K dispozícii sú veľmi obmedzené klinické údaje týkajúce sa podávania amlodipínu pacientom s poruchou funkcie pečene. Pacienti s hepatálnou insuficienciou mali znížený klírens amlodipínu, čo viedlo k dlhšiemu polčasu a zvýšeniu AUC približne o 40-60 %.

#### *Starší ľudia*

Čas na dosiahnutie maximálnej plazmatickej koncentrácie amlodipínu je u starších a mladších jedincov podobný. Klírens amlodipínu má tendenciu sa znižovať s výslednou rastúcou AUC a eliminačným polčasom u starších pacientov. Zvýšenia AUC a eliminačného polčasu boli u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca v tejto študovanej skupine očakávané.

#### *Pediatrická populácia*

Populačná farmakokinetická (PK) štúdia bola vykonaná u 74 detí s hypertenziou vo veku od 1 do 17 rokov (kde 34 pacientov bolo vo veku 6 až 12 rokov a 28 pacientov vo veku od 13 do 17 rokov) liečených 1,25 mg až 20 mg amlodipínu podávanými buď raz alebo dvakrát denne. U detí od 6 do 12 rokov a dospievajúcich vo veku 13-17 rokov bol u mužov typický perorálny klírens (CL/F) 22,5 l/h alebo 27,4 l/h, u žien bol 16,4 l/h alebo 21,3 l/h. Bola pozorovaná veľká variabilita v expozícii medzi jednotlivcami. Údaje vykazované u detí do 6 rokov sú obmedzené.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

### Atorvastatín

Mutagénny a klastogénny potenciál atorvastatínu bol v súbore 4 *in vitro* testov a 1 *in vivo* overovaní negatívny. Atorvastatín nebol karcinogénny u potkanov, ale pri vysokých dávkach (vedúcich k 6-11-násobku AUC<sub>0-24h</sub> dosiahnutých u ľudí pri najvyšších odporúčaných dávkach) sa u myši objavili hepatocelulárne adenómy u samcov a hepatocelulárne karcinómy u samíc. Zo štúdií na zvieratách sú dôkazy, že inhibítory HMG-CoA reductázy môžu ovplyvniť vývoj embryí alebo plodov. U potkanov, králikov a psov nemal atorvastatín žiadny vplyv na plodnosť a nebol teratogénny, u potkanov a králikov bola pri dávkach, toxických pre matku pozorovaná fetálna toxicita. Počas vystavenia potkaních samíc vysokým dávkam atorvastatínu bol vývoj potomstva spomalený a postnatálne prežívanie znížené. U potkanov nie je dôkaz o prestupe placentou. U potkanov je plazmatická koncentrácia atorvastatínu podobná koncentrácii v mlieku. Nie je známe, či sa atorvastatín alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

### Amlodipín

#### *Reprodukčná toxikológia*

Reprodukčné štúdie u potkanov a myši preukázali oneskorenie dňa pôrodu, predĺženie trvania pôrodu a znížený počet prežívajúcich mláďat pri dávkach približne 50-krát väčších, ako je maximálna odporúčaná dávka pre človeka na základe mg/kg.

#### *Poškodenie fertility*

Nepozoroval sa žiaden vplyv na fertilitu potkanov liečených amlodipínom (samce počas 64 dní a samice počas 14 dní pred párením) v dávkach až do 10 mg/kg/deň (8-násobok\* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí 10 mg na mg/m<sup>2</sup> bázy). V inej štúdií na potkanoch, v ktorej boli samce potkanov liečené amlodipínium-bezylátom po dobu 30 dní v dávke porovnateľnej s dávkou u ľudí stanovenou v mg/kg, sa vyskytlo zníženie plazmatického folikuly stimulujúceho hormónu a testosterónu, aj zníženie hustoty spermií a počtu zreých spermatoblastov a Sertolihov podporných buniek.

#### *Karcinogenita, mutagenita*

Potkany a myši, ktorým bol podávaný amlodipín v potrave po dobu dvoch rokov v stanovených koncentráciách poskytujúcich hladinu dennej dávky 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, nepreukázali žiadne dôkazy o karcinogenite. Najvyššia dávka (u myši podobne ako u potkanov dvojnásobok\* maximálnej odporúčanej klinickej dávky 10 mg na mg/m<sup>2</sup> bázy) sa blížila maximálnej tolerovanej dávke u myši, ale nie u potkanov.

Štúdie mutagenity nepreukázali účinky liečiva ani na génovej, ani na chromozómovej úrovni.

\*Na základe hmotnosti pacienta 50 kg

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety:

uhličitan vápenatý,  
mikrokryštalická celulóza,  
predželatínovaný škrob (kukuričný),  
sodná soľ kroskarmelózy,  
oxid vápenatý,  
glykolát sodnej soli škrobu, typ A,  
hydroxypropylcelulóza,  
polysorbát 80,  
koloidný oxid kremičitý, bezvodý,  
stearát horečnatý.

#### Filmový obal:

polyvinylalkohol-čiastočne hydrolyzovaný,  
oxid titaničitý (E171),  
makrogol 4000,  
mastenec.

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

30 a 90 filmom obalených tabliet v bielych, nepriehľadných PA/Al/PVC/Al blistroch v škatuliach.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Gedeon Richter Plc.  
1103 Budapešť,  
Gyömrői út 19-21.  
Maďarsko

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Amlator 10 mg/5 mg filmom obalené tablety: 58/0381/11-S  
Amlator 10 mg/10 mg filmom obalené tablety: 58/0382/11-S  
Amlator 20 mg/5 mg filmom obalené tablety: 58/0383/11-S  
Amlator 20 mg/10 mg filmom obalené tablety: 58/0384/11-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 10. júna 2011  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. augusta 2016

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2023

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke ŠÚKL.