КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Атордапин 5 mg/10 mg филмирани таблетки
Атордапин 10 mg/10 mg филмирани таблетки

Atordapin 5 mg/10 mg film-coated tablets
Atordapin 10 mg/10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин като амлодипинов безилат (a*mlodipine besilate)* и 10 mg аторвастатин като аторвастатин калций трихидрат (*atorvastatin calcium trihydrate).*

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин като амлодипинов безилат (a*mlodipine besilate)* и 10 mg аторвастатин като аторвастатин калций трихидрат (*atorvastatin calcium trihydrate).*

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Атордапин 5 mg/10 mg филмирани таблетки са бели, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове. Размери на таблетката: приблизително 6 mm.

Атордапин 10 mg/10 mg филмирани таблетки са сини, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки със скосени ръбове. Размери на таблетката: приблизително 6 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Атордапин е показан за предотвратяване на сърдечносъдови събития при пациенти с хипертония с поне три съпътстващи сърдечносъдови рискови фактора, нормални до леко повишени нива на холестерол, без клинично изявена исхемична болест на сърцето, при които комбинираното използване на амлодипин и ниска доза аторвастатин е прието като подходящо в съответствие на съвременните терапевтични указания (вж. точка 5.1).

Атордапин следва да се използва при неадекватен отговор на диета и други нефармакологични мерки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Обичайната начална доза е 5 mg/10 mg веднъж дневно.

При пациенти с установена нужда от по-строг контрол върху кръвното налягане може да се прилага 10 mg/10 mg веднъж дневно.

Дозите могат да бъдат приемани по всяко време на деня, с или без храна.

Атордапин може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с антихипертензивни лекарства, но не трябва да се приема в комбинация с друг блокер на калциевите канали или с друг статин.

Пациенти в старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане
Атордапин е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

Пациенти с бъбречна недостатъчност
Не се налага промяна на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция (вж. точка 4.4 и точка 5.2).

Едновременна употреба с други лекарствени продукти
Ако се прилага едновременно с циклоспорин, дозата на аторвастатин не трябва да надвишава 10 mg (вж. точка 4.5).

При пациенти, приемащи антивирусните средства за лечение на хепатит С като елбасвир/гразопревир или летермовир за профилактика на цитомегаловирусна инфекция едновременно с аторвастатин, дозата на аторвастатин не трябва да превишава 20 mg/ден (вж. точки 4.4 и 4.5).

Употребата на аторвастатин не се препоръчва при пациенти, приемащи летермовир едновременно с циклоспорин (вж. точки 4.4 и 4.5).

Педиатрична популация

Безопасността и ефективността на Атордапин при деца и юноши не са установени. Поради това приложението на Атордапин при тези популации не се препоръчва.

Начин на приложение

Атордапин е за перорално приложение.

4.3 Противопоказания

Атордапин е противопоказан при пациенти:
- които имат свръхчувствителност към дихидропиридини, активните съставки амлодипин и аторвастатин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- които имат активно чернодробно заболяване или неизяснени персистиращи повишения на серумните трансаминази, надхвърлящи 3 пъти горната граница на нормата;
- по време на бременност, при кърмене и при жени с детероден потенциал, неизползващи подходящи контрацептивни мерки (вж. точка 4.6);
- в комбинация с итраконазол, кетоконазол и телитромицин (вж. точка 4.5);
- които имат тежка хипотония;
- които са в шок (включително кардиогенен шок);
- които имат запушване на изхода на лявата камера (напр. висока степен на аортна стеноза);
- които имат хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър миокарден инфаркт
- лекувани с антивирусните средства за лечение на хепатит С глекапревир/пибрентасвир

* амлодипин е дихидропиридинов блокер на калциевите канали

4.4 Специални предупреждения н предпазни мерки при употреба

Сърдечна недостатъчност
Пациенти със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат третирани с повишено внимание. При дългосрочно, плацебо-контролирано проучване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III и IV), докладваната честота на пулмонарен оток е била по-висока в групата третирана с амлодипин, в сравнение с групата с плацебо (вж. точка 5.1). Блокерите на калциевите канали, включително амлодипин, трябва да бъдат използвани с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като може да се повиши риска от бъдещи кардиоваскуларни инциденти и смъртност.

Чернодробно увреждане
Трябва да се направят функционални чернодробни изследвания преди започване на лечението, периодично след това, както и при пациенти, които развиват някакви белези и симптоми, предполагащи чернодробно увреждане. В случай на повишени нива на трансаминазите, те трябва да се мониторират до изчезване на аномалиите.

Ако повишението на ALT или AST, надхвърящо повече от три пъти горната граница и нормата (ULN) персистира, лечението трябва да се преустанови.

Полуживотът на амлодипин е продължителен и стойностите на AUC са по-високи при пациенти с нарушена чернодробна функция; не са установени препоръки за дозировката.

Поради съдържанието на аторвастатин, Атордапин трябва да се прилага предпазливо при пациенти, които консумират значителни количества алкохол, при пациенти с чернодробно увреждане и/или с анамнеза за чернодробно заболяване.

Прояви от страна на скелетната мускулатура
Както и други HMG-CoA-редуктазни инхибитори, аторвастатин може да засегне скелетната мускулатура и да причини миалгия, миозит и миопатия, които могат рядко да прогресират до рабдомиолиза, характеризираща се със значително повишение на нивата на креатинкиназата (КК) (> 10 пъти над ULN), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат до доведат до бъбречна недостатъчност и могат в редки случаи да бъдат фатални.

При третирани със статини асимптомни пациенти не се препоръчва редовен контрол на нивата на КК или други мускулни ензими. Въпреки това, при пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза и при тези с мускулни симптоми се препоръчва мониториране на КК преди започване на лечение със статин, както и по време на третиране със статии (вж. по-долу).

Много рядко се съобщава за имуномедиирана некротизираща миопатия (ИМНМ) по време или след лечение с някои статини. ИМНМ клинично се характеризира с персистираща слабост на проксималните мускули и повишени серумна нива на креатинкиназа, които продължават въпреки преустановяване на лечението със статини, положително анти-HMG CoA редуктазни антитела и подобрение с имуносупресивни средства.

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

Преди лечението

Атордапин трябва да се предписва внимателно на пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза. Преди започване на лечение със статин, нивото на креатинкиназата (КК) трябва да се измерва в следните случаи:
- бъбречно увреждане;
- хипотиреоидизъм;
- лична или фамилна анамнеза за наследствени заболявания на мускулите;

- анамнеза за мускулна токсичност от статин или фибрат;
- анамнеза за чернодробно заболяване и/или при консумация на значителни количества алкохол.
- при пациенти в старческа възраст (> 70 години) трябва да се прецени необходимостта от това измерване в зависимост от предразполагащите към рабдомиолиза фактори;
- ситуации, при които може да възникне повишение на плазмените нива като напр. взаимодействия (вж. точка 4.5) и специални популации, включително генетични субпопулации (вж. точка 5.2).

В такива ситуации, рискът от лечението трябва да се прецени спрямо възможните ползи и се препоръчва клинично мониториране.

Не трябва да се започва лечение, ако изходните нива на КК са значително повишени (> 5 пъти над ULN).

Измерване на креатинкиназата
Креатинкиназата (КК) не трябва да се изследва след тежко физическо натоварване или при наличие на възможна алтернативна причина за увеличението на КК, тъй като това затруднява интерпретацията на резултатите. Ако изходните стойности на КК са значително повишени (> 5 пъти над ULN), нивата трябва системно да се изследват повторно 5 до 7 дни по-късно, за да се потвърдят резултатите.

По време на лечението
- Пациентите трябва да бъдат предупредени веднага да съобщават за появата на необясними мускулни болки, мускулни крампи или слабост, особено ако са придружени от неразположение или повишена температура.
- Ако такива симптоми се появят по време на лечението с Атордапин , трябва да се изследва нивото на КК на пациента. Лечението трябва да бъде прекратено, ако се установи, че тези нива са значително повишени (> 5 пъти над ULN).
- Трябва да се обсъди прекратяване на лечението, ако мускулните симптоми са тежки и предизвикват непрекъснат дискомфорт, дори когато нивата на КК са повишени до < 5 пъти ULN.
- Ако симптомите отзвучат и нивата на КК се нормализират, може да се обсъди повторното включване на Атордапин в по-ниски дози и при стриктно мониториране.
- Атордапин трябва да се прекрати, ако се появят клинично значими повишения на нивата на КК (> 10 пъти ULN) или ако се диагностицира или се подозира рабдомиолиза.

Амлодипин не повлиява резултатите от лабораторни изследвания.

Съпътстваща терапия с други лекарствени продукти
Както и при други статини, рискът от рабдомиолиза се повишава, когато Атордапин се прилага едновременно с някои лекарства, които може да повишат плазмените концентрации на аторвастатин като: мощни инхибитори на CYP3A4 или транспортните протеини (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, летермовир и HIV-протеазни инхибитори включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир типранавир/ритонавир и др.). Рискът от миопатия може също да се повиши при едновременна употреба с гемфиброзил и други фибрати, антивирусни средства за лечение на хепатит С (HCV) (напр. боцепревир, телапревир, елбасвир/гразопревир, ледипасвир/софосбувир) еритромицин, ниацин, езетимиб или колхицин. Вместо тези лекарства, трябва да се обмислят алтернативни (невзаимодействащи) терапии, ако е възможно.

В случаите, когато едновременното прилагане на тези лекарствени продукти и Атордапин е наложително, трябва внимателно да се преценят ползата и риска, като се препоръчва подходящо клинично мониториране на тези пациенти (вж. точка 4.5).

Атордапин не трябва да се прилага едновременно с лекарствени форми за системно приложение на фузидова киселина или в рамките на 7 дни след спиране на лечението фузидова киселина. При пациенти, при които използването на лекарствени форми за системно приложение на фузидова киселина е крайно наложително, лечението със статини трябва да се преустанови по време на периода на лечение с фузидова киселина. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, получаващи тази комбинация (вж. точка 4.5). Пациентът трябва да бъде посъветван да потърси незабавно медицинска помощ, ако развие симптоми на мускулна слабост, болка или болезненост.

Лечението със статини може да бъде отново започнато седем дни след последната доза на фузидова киселина.

При извънредни обстоятелства, при които е необходимо продължително системно приложение на фузидова киселина, например, при лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременното прилагане на Атордапин и фузидова киселина трябва да се разглежда случай по случай и под строго лекарско наблюдение.

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

Предотвратяване на инсулт чрез агресивно намаляване на нивата на холестерола (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)
Post-hoc анализ на субтиповете инсулти при пациенти без исхемична болест на сърцето (ИБС), които са били с наскоро прекаран инсулт или транзиторна исхемична атака (TIA), е показал по-висока честота на хеморагичния инсулт при пациентите, започнали с аторвастатин 80 mg спрямо плацебо. Повишен риск е отбелязан предимно при пациентите с предходен хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт при включване в проучването. За пациентите с предходен хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт, балансът между рисковете и ползите от аторвастин 80 mg е несигурен и потенциалният риск от хеморагичен инсулт трябва да бъде внимателно преценен преди започване на терапията (вж. точка 5.1).

Интерстициална белодробна болест
При прием на статини са съобщавани отделни случаи на интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия (вж. точка 4.8). Проявите могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и общо влошаване на здравето (умора, загуба на тегло и треска). Терапията със статини трябва да се преустанови, ако се подозира, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест.

Захарен диабет
Някои данни показват, че статините като клас лекарства, повишават нивата на глюкоза в кръвта и при някои пациенти, с висок риск от бъдещ диабет, могат да предизвикат ниво на хипергликемия, при което е подходящо прилагането на стандартно лечение при диабет. Въпреки това понижаването на съдовия риск от статините превишава по значение риска от диабет и той не трябва да бъде причина за прекратяване на терапията със статини. Рисковите пациенти (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, BMI>30 kg/m^2, повишени триглицериди, хипертония) трябва да се проследяват клинично и биохимично съгласно местните ръководства.

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

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия

Взаимодействия, свързани с комбинираното лекарство
Данни от проучване при здрави лица на взаимодействието между активните компоненти на лекарството, включващо 10 mg амлодипин и 80 mg аторвастатин, показват, че фармакокинетиката на амлодипин е непроменена при едновременното прилагане на лекарствата. Не е установен ефект на амлодипин върху C_{max} на аторвастатин, но AUC на аторвастатин е била увеличена с 18% (IC 90% [109-127%]) в присъствието на амлодипин.

Не са провеждани изследвания с амлодипин/аторвастатин, комбинация с фиксирани дози, и други лекарства, но са проведени проучвания с отделните компоненти амлодипин и аторвастатин, както е описано по-долу:

Взаимодействия, свързани с амлодипин

Непрепоръчителна комбинация

Дантролен (инфузия): при животни са наблюдавани случаи на летална камерна фибрилация и кардиоваскуларен колапс във връзка с хиперкалиемия след приема на верапамил и интравенозното приложение на дантролен. Поради риска от хиперкалиемия, е препоръчително едновременното приложение на блокери на калциевите канали, като амлодипин, да се избягва при пациенти, предразположени към злокачествена хипертермия и в процес на лечение на злокачествена хипертермия.
По екстраполация комбинирането на амлодипин и дантролен трябва да се избягва (вж. точка 4.4).

Комбинации, изискващи повишено внимание

Баклофен: засилване на антихипертензивния ефект. Необходимо е мониториране на артериалното налягане и коригиране на дозата на антихипертензивното лекарство.

CYP3A4 инхибитори: Едновременната употреба на амлодипин с мощни или умерени инхибитори на CYP3A4 (протеазни инхибитори, азолови антифунгициди, макролиди, като еритромицин или кларитромицин, верапамил, или дилтиазем) може да доведе до значително повишаване на експозицията на амлодипин, водеща до повишен риск от хипотония. Клиничната картина на тези ПК промени може да бъде по-ясно проявена при пациенти в старческа възраст. Поради това, може да са необходими клиничен мониторинг и корекция на дозата.

CYP3A4 индуктори: При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4 плазмената концентрация на амлодипин може да варира. Поради това кръвното налягане трябва да се проследява и да се обмисли адаптиране на дозата както по време, така и след едновременен прием, особено със силни CYP3A4 индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион).

Приема на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като бионаличността може да бъде повишена при някой пациенти, в резултат на понижаващи кръвното налягане ефекти.

Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Ефектите на понижаване на кръвното налягане на амлодипин имат адитивно действие към понижаващите кръвното налягане ефекти на други антихипертензивни лекарствени продукти.

Такролимус: Съществува риск от повишаване на нивата на такролимус в кръвта, когато се прилага едновременно с амлодипин, но фармакокинетичния механизмът на това взаимодействие не е напълно изяснен. За да се избегне токсичност на такролимус,

приложението на амлодипин при пациент, лекуван с такролимус изисква мониториране на нивата на такролимус в кръвта и корекция на дозата на такролимус, когато е целесъобразно.

Прицелни за рапамицин (mTOR) инхибитори: mTOR инхибитори като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са субстрати на CYP3A. Амлодипин е слаб инхибитор на CYP3A. При едновременната употреба на mTOR инхибитори, амлодипин може да увеличи експозицията на mTOR инхибиторите.

При клинични проучвания относно взаимодействията, амлодипин не е повлиял фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

Комбинации, които трябва да се имат предвид

Алфа-1 блокери в урологията (празозин, алфузозин, доксазосин, тамсулозин, теразозин): усилване на хипотензивния ефект. Риск от тежка ортостатична хипотония.

Амифостин: усилване на хипотензивния ефект от прибавяне на нежелани ефекти.

Имипраминови антидепресанти, невролептици: антихипертензивен ефект и повишен риск от ортостатична хипотония (адитивен ефект).

Бета-блокери при сърдечна недостатъчност (бизопролол, карведилол, метопролол): риск от хипотония и сърдечна недостатъчност при пациенти с латентна или неконтролирана сърдечна недостатъчност *(in vitro* негативен инотропен ефект на дихидропиридините, различно зависим от продуктите, който може да усили негативните инотропни ефекти на бета-блокерите). Наличието на лечение с бета-блокери може да намали до минимум рефлексната симпатикова реакция, задействана в случай на прекомерно хемодинамично повлияване.

Кортикостероиди, тетракозактид: намаление на антихипертензивния ефект (ефект на задържане на вода и натрий при кортикостероидите).

Други антихипертензивни лекарства: едновременното прилагане на амлодипин с друго антихипертензивно лекарство (бета-блокер, блокер на ангиотензин II, диуретик, ACE-инхибитор) може да усили хипотензивния ефект на амлодипин. Лечение с тринитрат, нитрати или други вазодилататори трябва да бъде внимателно обмислено

Силденафил: единична доза от 100 mg силденафил при пациенти с есенциална хипертония няма ефект върху фармакокинетичните параметри на амлодипин.
При комбинирано използване на амлодипин и силденафил, всяко средство независимо оказва собствения си ефект, понижаващ кръвното налягане.

Циклоспорин*:* Няма проучвания за лекарствени взаимодействия, проведени с циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или други популации, с изключение на пациенти с бъбречна трансплантация, където се наблюдават променливи повишения (средно с 0% до 40%) на най-ниските концентрации на циклоспорин. Трябва да се обмисли за мониторинг на нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация на лечение с амлодипин, а дозата на циклоспорин трябва да се намали според необходимостта.

При изследване на взаимодействията е показано също, че симетидин, аторвастатин, алуминиеви/магнезиеви соли и дигоксин не повлияват фармакокинетиката на амлодипин.

Ефект от едновременното приложение на други лекарствени продукти с аторвастатин

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат на чернодробните транспортери и на полипептидите, транспортиращи органични аниони1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Аторвастатин също се идентифицира като ефлуксните транспортери на P-гликопротеин (P-gp) и протеини на

резистентност на рака на гърдата (Breast cancer resistant protein, BCRP), които може да ограничат чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин (вж. точка 5.2). Едновременното прилагане на лекарствени продукти, които са инхибитори на CYP3A4 или транспортните протеини може да доведе до повишени плазмени концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът може също да се повиши при едновременно прилагане на аторвастатин с други лекарствени продукти, притежаващи потенциал да индуцират миопатия като фибрати и езетимиб (вж. точки 4.3 и 4.4).

Инхибитори на CYP3A4

Установено е, че мощните инхибитори на CYP3A4 водят до значително повишаване на концентрациите на аторвастатин (вж. Таблица 1 и подробната информация по-долу). Едновременното прилагане на мощни инхибитори на CYP3A4 (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делавирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол, някои антивирусни средства, използвани при лечението на HCV (например елбасвир/гразопревир) и HIV протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.) трябва да се избягва, ако е възможно. В случаи, когато едновременното прилагане на тези лекарствени продукти с аторвастатин не може да се избегне, трябва да се обмислят по-ниски начална и максимална дози аторвастатин и се препоръчва подходящо клинично проследяване на пациентите (вж. Таблица 1).

Умерени инхибитори на CYP3A4: (напр. еритромицин, дилтиазем, верапамил и флуконазол) може да повишат плазмените концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1). Наблюдаван е повишен риск от миопатия при употреба на еритромицин в комбинация със статини. Проучвания на взаимодействията, оценяващи ефектите на амиодарон и верапамил върху аторвастатин не са провеждани. Известно е, че както амиодарон, така и верапамил, инхибират активността на CYP3A4 и едновременното им прилагане с аторвастатин може да доведе до повишена системна експозиция на аторвастатин. Поради това при едновременно прилагане с умерени инхибитори на CYP3A4 трябва да се обмисли по-ниска максимална доза аторвастатин и се препоръчва подходящо клинично проследяване на пациента. Препоръчва се подходящо клинично проследяване в началото на терапията или при промяна на дозата на инхибитора.

Индуктори на CYP3A4

Едновременното прилагане на аторвастатин с индуктори на цитохром P450 3A (напр. ефавиренц, рифампин, жълт кантарион) може да доведе до вариабилно понижаване на плазмените концентрации на аторвастатин. Поради двойното взаимодействие на рифампин (индукция на цитохром P450 3A и инхибиция на хепатоцитния транспортен протеин за обратно поемане OATP1B1), едновременното прилагане на аторвастатин с рифампин се препоръчва, като забавеното прилагане на аторвастатин след прилагането на рифампин се свързва със значително понижение на плазмените концентрации на аторвастатин. Въпреки това, ефектът на рифампин върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите е неустановен и ако едновременното прилагане не може да се избегне, пациентите трябва внимателно да се проследяват за ефикасност.

Инхибитори на транспортерите

Инхибиторите на транспортните протеини може да повишат системната наличност на аторвастатин. Циклоспорин и летермовир са инхибитори на транспортерите, участващи в елиминирането на аторвастатин, напр. OATP1B1/1B3, P-gp и BCRP, което води до повишена системна наличност на аторвастатин (вж. таблица 1). Ефектът от инхибирането на транспортерите на хепатоцитното захващане върху наличността на аторвастатин в хепатоцитите не е известен. Ако едновременното прилагане не може да бъде избегнато, се препоръчва понижаване на дозата и клинично наблюдение за ефиктите (вж. Таблица 1). Употребата на аторвастатин не се препоръчва при пациенти, приемащи летермовир едновременно с циклоспорин (вж. точка 4.4).

Гемфиброзил/фибрати

Самостоятелната употреба на фибрати понякога се свързва с мускулни прояви, включително рабдомиолиза. Рискът от тези прояви може да се повиши при едновременна употреба на фибрати и аторвастатин. Ако едновременното прилагане не може да се избегне, трябва да се използва най-малката доза аторвастатин, необходима за достигане на терапевтичен ефект и пациентите трябва да се проследяват (вж. точка 4.4).

Езетимиб

Самостоятелната употреба на езетимиб се свързва с мускулни прояви, включително рабдомиолиза. Ето защо рискът от тези събития може да се повиши при едновременна употреба на езетимиб и аторвастатин. Препоръчва се подходящо клинично проследяване на тези пациенти.

Колестипол

Плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са били по-ниски (съотношение на концентрация на аторвастатин: 0,74), когато колестипол е прилаган едновременно с аторвастатин. Ефектът върху липидите, обаче, е бил по-изразен при едновременното прилагане на аторвастатин и колестипол, отколкото при самостоятелното приложение на двете лекарства.

Фузидова киселина

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да бъде повишен при едновременното прилагане на лекарствени форми за системно приложение на фузидова киселина със статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е фармакодинамичен или фармакокинетичен или и двата) все още е неизвестен. Има съобщения за случаи на рабдомиолиза (включително с летален изход) при пациенти, получаващи тази комбинация.

Ако лечението със системна фузидова киселина е необходимо, лечението с аторвастатин трябва да се преустанови по време на периода на лечение на фузидова киселина. Вижте също точка 4.4.

Колхицин

Въпреки че не са провеждани проучвания за взаимодействие на аторвастатин и колхицин, случаи на миопатия са били наблюдавани при лечение с аторвастатин, прилаган едновременно с колхицин. Изисква се внимание при предписване на аторвастатин с колхицин.

Даптомицин

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

Ефекти на аторвастатин върху други лекарствени продукти, при едновременно прилагане

Дигоксин
Когато многократни дози дигоксин и 10 mg аторвастатин са прилагани едновременно, стационарните концентрации на дигоксин са се повишили леко. Пациентите, приемащи дигоксин, трябва да бъдат подходящо проследявани.

Перорални контрацептиви
Едновременно прилагане на аторвастатин с перорален контрацептив предизвиква повишение на плазмените концентрации на норетиндрон и етинилестрадиол.

Варфарин
В клинично проучване при пациенти на хронична терапия с варфарин, едновременното прилагане на аторвастатин 80 mg дневно с варфарин е предизвикало малко понижение, от около 1,7 секунди, на протромбиновото време през първите 4 дни на прием, което се е върнало към норма в рамките на 15 дни от началото па терапията с аторвастатин. Въпреки че много малко случаи на клинично значими взаимодействия с антикоагуланти са съобщавани, протромбиновото време трябвала се определи преди започване на аторвастатин при пациенти, приемащи кумаринови антикоагуланти и достатъчно често в началото на терапията, за да е сигурно, че няма промени в този показател. Веднъж установено стабилно протромбиново време, мониторирането на този показател може да става на обичайните интервали, препоръчителни за пациентите на кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на аторвастатин се промени или се прекрати приемът, трябва да се повтори същата процедура. Терапията с аторвастатин не е свързана с кървене или с промени в протромбиновото време при пациенти, неприемащи антикоагуланти.

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

Едновременно прилаган лекарствен продукт и режим на дозиране	Аторвастатин		
	Дозировка (mg)	Промяна в AUC[&]	Клинична препоръка[#]
Глекапревир 400 mg веднъж дневно/пибрентасвир 120 mg веднъж дневно,7 дни	10 mg OD за 7 дни	8,3	Едновременното приложение с продукти, съдържащи глекапревир или пибрентасвир, е противопоказано (вж. точка 4.3).
Тирпанавир 500 mg два пъти дневно/Ритонавир 200 mg два пъти дневно, 8 дни (от ден 14 до 21)	40 mg в Ден 1, 10 mg Ден 20	9,4	Когато едновременното прилагане с аторвастатин е необходимо, не превишавайте 10 mg аторвастатин дневно. Препоръчва се клинично проследяване на тези пациенти.
Телапревир 750 mg, през 8 часа, 10 дни	20 mg, SD	7,9	
Циклоспорин 5,2 mg/kg/ден, постоянна доза	10 mg OD за 28 дни	8,7	
Лопинавир 400 mg два пъти дневно/Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	20 mg OD за 4 дни	5,9	Няма специфични препоръки. Атордапин съдържа 10mg аторвастатин.
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно, 9 дни	80 mg OD за 8 дни	4,5	
Саквинавир 400 mg два пъти дневно/Ритонавир (300 mg два пъти дневно от дни 5-7, повишен до 400 mg два пъти дневно на ден 8), дни 4-18, 30 min след дозата на аторвастатин	40 mg OD за 4 дни	3,9	Няма специфични препоръки. Атордапин съдържа 10mg аторвастатин.
Дарунавир 300 mg два пъти дневно/Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 9 дни	10 mg OD за 4 дни	3,4	
Итраконазол 200 mg дневно, 4 дни	40 mg SD	3,3	

Фозампренавир 700 mg два пъти дневно/Ритонавир 100 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg OD за 4 дни	2,5	
Фозампренавир 1 400 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg OD за 4 дни	2,3	
Елбасвир 50 mg веднъж дневно/гразопревир 200 mg веднъж дневно, 13 дни	10 mg SD	1,95	Дозата на аторвастатин не трябва да превишава дневна доза от 20 mg по време на едновременно приложение с продукти, съдържащи елбасвир или гразопревир.
Летермовир 480 mg, веднъж дневно, 10 дни	20 mg, SD	3,29	Дозата на аторвастатин не трябва да превишава дневна доза от 20 mg по време на едновременно приложение с продукти, съдържащи летермовир.
Нелфинавир 1 250 mg два пъти дневно, 14 дни	10 mg OD за 28 дни	1,74	Няма специфични препоръки.
Сок от грейпфрут, 240 mL веднъж дневно*	40 mg, SD	1,37	Не се препоръчва едновременния прием на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин.
Дилтиазем 240 mg веднъж дневно, 28 дни	40 mg, SD	1,51	След започването на терапията или след промяна на дозировката на дилтиазем, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Еритромицин 500 mg четири пъти дневно. 7 дни	10 mg, SD	1,33	Препоръчва се клинично проследяване на пациентите.
Циметидин 300 mg четири пъти дневно, 2 седмици	10 mg OD за 2 седмици	1,00	Няма специални препоръки
Колестипол 10 mg два пъти дневно, 24 седмици	40 mg веднъж дневно за 8 седмици	0,74**	Няма специални препоръки
Антиацидна суспензия, съдържаща магнезиев и алуминиев хидроксиди, 30 ml четири пъти дневно, 17 дни	10 mg OD за 15 дни	0,66	Няма специални препоръки
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg за 3 дни	0,59	Няма специални препоръки
Рифампин 600 mg веднъж дневно, 7 дни (едновременно приложен)	40 mg SD	1,12	Ако едновременното приложение на аторвастатин и рифампицин не може да се избегне, се препоръчва клинично проследяване на пациентите.
Рифампин 600 mg веднъж дневно, 5 дни (дози разделени във времето)	40 mg SD	0,20	
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	40mg SD	1.35	Препоръчва се клинично проследяване на тези пациенти
Фенофибрат 160 mg веднъж дневно, 7 дни	40mg SD	1,03	Препоръчва се клинично проследяване на тези пациенти
Боцепревир 800 mg TID, 7 дни	40mg SD	2,3	Препоръчва се ниска начална доза и клинично наблюдение на тези пациенти. Дозата на аторвастатин не трябва да

			надвишава дневна доза от 20 mg при едновременно приложение с боцепревир.

[&] Представлява съотношение между лечениятa (лекарствен продукт, прилаган едновременно с аторвастатин, спрямо самостоятелното приложение на аторвастатин).
[#] вж. точки 4.4 и 4.5 за клиничната значимост.
* Съдържа една или повече съставки, които инхибират CYP3A4 и могат да повишат плазмените концентрации на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP3A4. Приемът на една чаша 240 ml сок от грейпфрут също води до понижаване на AUC от 20,4% за активния ортохидрокси метаболит. Големи количества сок от грейпфрут (над 1,2 l дневно за 5 дни) повишава AUC на аторвастатин 2,5 пъти и AUC на активните съставки (аторвастатин и метаболити).
** Съотношение, изчислено на базата на единична проба, взета 8-16 ч. след дозата.
OD = веднъж дневно; SD = еднократна доза; BID = два пъти дневно; TID = три пъти дневно; QID = четири пъти дневно

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

Аторвастатин и схема на дозиране	Едновременно приложен лекарствен продукт		
	Лекарствен продукт/Доза (mg)	Промяна в AUC[&]	Клинични препоръки
80 mg OD за 10 дни	Дигоксин 0,25 mg OD, 20 дни	1,15	Пациенти приемащи дигоксин трябва да бъдат внимателно проследявани
40 mg OD за 22 дни	Перорални контрацептиви OD, 2 месеца - норетистерон 1 mg -етинил естрадиол 35 µg	1,28 1,19	Няма специални препоръки
80 mg OD за 15 дни	* Феназон, 600 mg SD	1,03	Няма специални препоръки
10 mg, SD	Типранавир 500 mg BID/ритовавир 200 mg BID, 7 дни	1,08	Няма специални препоръки
10 mg, OD за 4 дни	Фозампренавир 1 400 mg BID, 14 дни	0,73	Няма специални препоръки
10 mg, OD за 4 дни	Фозампренавир 700 mg BID/ритонавир 100 mg BID, 14 дни	0,99	Няма специални препоръки

[&] Представлява съотношение между лечениятa (лекарствен продукт, прилаган едновременно с аторвастатин, спрямо самостоятелното приложение на аторвастатин)
*Едновременното прилагане на многократни дози аторвастатин и феназон показват малък или недоловим ефект върху клиърънса на феназон.
OD = веднъж дневно; SD = еднократна доза

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Атордапин е противопоказан по време на бременност и кърмене.

Жени с детероден потенциал:
Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението (вж. точка 4.3).

Бременност:

Безопасността при бременни жени не е установена. Не са провеждани контролирани клинични проучвания с аторвастатин при бременни жени. Рядко са получавани съобщения за вродени аномалии след интраутеринна експозиция на HMG-CoA-редуктазни инхибитори. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Лечението на майката с аторвастатин може да понижи феталните нива на мевалонат, който е прекурсор на холестероловата биосинтеза. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено прекратяването на липидопонижаващия лекарствен продукт по време на бременност би трябвало да има малък ефект по отношение на дългосрочния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия.

По тези причини Атордапин не трябва да се прилага при жени, които са бременни, опитват се да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението със Атордапин трябва да се преустанови за периода на бременността или докато се установи липса на бременност (вж. точка 4.3.)

Ако се установи бременност по време на лечението, Атордапин трябва да бъде незабавно спрян.

Кърмене
Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Частта от дозата за майката, получена от кърмачето, е изчислена с интерквартилен диапазон 3-7%, максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата е неизвестен. Не е известно дали аторвастатин (и неговите метаболити) се екскретират в кърмата. При плъхове плазмените концентрации на аторвастатин и неговите активни метаболити са близки до тези в млякото (вж. точка 5.3). Поради възможността за сериозни нежелани реакции, жените приемащи Атордапин не трябва да кърмят техните бебета. (вж. точка 4.3). Аторвастатин е противопоказан в периода на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет
Проучванията при животни не показват влияние на аторвастатин върху мъжкия или женския фертилитет (вж. точка 5.3).

Обратими биохимични промени в главата на сперматозоидите са наблюдавани при някой пациенти, третирани с блокери на калциевите канали. Клиничните данни са недостатъчни относно потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. При проучване с плъхове са открити нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проведени проучвания, които да установят ефекта на амлодипин/аторвастатин, комбинации от фиксирани дози, върху способността да се шофира и да се ползват машини.

Аторвастатин, като съставка на Атордапин, повлиява незначително способността за шофиране и работа с машини.

Въпреки това, въз основа на фармакодинамичните свойства на амлодипин, компонент от Атордапин, възможната поява на замайване, главоболие, умора или гадене трябва да се има предвид при шофиране или използване на машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на амлодипин/аторвастатин, комбинации от фиксирани дози, е изследвана в двойно слепи плацебо-контролирани проучвания на 1092 пациенти, лекувани за съпътстваща хипертония и дислипидемия. В клинични проучвания с амлодипин/аторвастатин, комбинации от фиксирани дози, не са наблюдавани нежелани лекарствени събития, характерни за тази комбинация. Нежеланите лекарствени събития са били ограничени до тези, които са били

съобщени по-рано за амлодипин и/или аторвастатин (моля, вижте по-долу съответните таблици за нежелани лекарствени събития).
В контролирани клинични проучвания, спирането на терапията поради клинични нежелани събития или лабораторни отклонения е било необходимо само при 5,1% от пациентите лекувани едновременно с амлодипин и аторвастатин, в сравнение с 4% от пациентите, получавали плацебо.

По-долу са посочени поотделно нежелани реакции за амлодипин и аторвастатин, изброени съгласно системо-органнага класификация MedDRA и честотата им.
- Много чести (≥ 1/10)
- Чести (≥ 1/100 до < 1/10)
- Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)
- Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)
- Много редки (< 1/10 000)
- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

MedDRA Системо-органна класификация	**Нежелани реакции**	**Честота**	
		Амлодипин	**Аторвастатин**
Инфекции и инфестации	Назофарингит	-	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения	Много редки	-
	Тромбоцитопения	Много редки	Редки
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Много редки	Чести
	Анафилаксия	-	Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия	-	Нечести
	Хипергликемия*	Много редки	Чести
	Повишаване на тегло	Нечести	Нечести
	Намаление на теглото	Нечести	-
	Анорексия	-	Нечести
Психични нарушения	Безсъние	Нечести	Нечести
	Промени в настроението (вкл. безпокойство)	Нечести	-
	Кошмари	-	Нечести
	Депресия	Нечести	С неизвестна честота
	Обърканост	Редки	-
Нарушения на нервната система	Сънливост	Чести	-
	Замайване	Чести	Нечести
	Главоболие (особено в началото на лечението)	Чести	Чести
	Тремор	Нечести	-
	Хипоестезия, парестезия	Нечести	Нечести
	Синкоп	Нечести	
	Повишен мускулен тонус	Много редки	-
	Периферна невропатия	Много редки	Редки
	Амнезия	-	Нечести
	Дисгеузия	Нечести	Нечести
	Екстрапирамиден синдром	С неизвестна честота	-
	Миастения гравис	-	С неизвестна честота
Нарушения на очите	Замъглено зрение	-	Нечести

	Нарушения на зрението (вкл. диплопия)	Чести	Редки
	Очна миастения	-	С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Шум в ушите	Нечести	Нечести
	Загуба на слуха	-	Много редки
Сърдечни нарушения	Палпитации	Чести	-
	Ангина пекторис	Редки	-
	Инфаркт на миокарда	Много редки	-
	Аритмия (вкл. брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	Нечести	-
Съдови нарушения	Зачервяване (на лицето)	Чести	-
	Хипотопия	Нечести	-
	Васкулит	Много редки	-
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Фаринголарингеална болка	-	Чести
	Епистаксис	-	Чести
	Задух	Чести	-
	Ринит	Нечести	-
	Кашлица	Нечести	-
	Интерстициална белодробна болест, особено при продължителна терапия	-	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Гингивална хиперплазия	Много редки	-
	Гадене	Чести	Чести
	Абдоминална болка, в горната и долната част на корема	Чести	Нечести
	Повръщане	Нечести	Нечести
	Диспепсия	Чести	Чести
	Променена чревна дейност (вкл. диария и запек)	Чести	-
	Сухота в устата	Нечести	-
	Промяна във вкуса	Нечести	-
	Диария, запек, флатуленция	-	Чести
	Гастрит	Много редки	-
	Панкреатит	Много редки	Нечести
	Оригване	-	Нечести
Хепатобилиарни нарушения	Хепатит	Много редки	Нечести
	Холестаза	-	Редки
	Чернодробна недостатъчност	-	Много редки
	Жълтеница	Много редки	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Булозен дерматит, включително еритема мултиформе	Много редки	Редки
	Едем на Квинке	Много редки	-
	Еритема мултиформе	Много редки	-
	Алопеция	Нечести	Нечести
	Пурпура	Нечести	-
	Промяна в цвета на кожата	Нечести	-
	Сърбеж	Нечести	Нечести
	Обрив	Нечести	Нечести
	Увеличено потене	Нечести	-

	Екзантема	Нечести	-
	Уртикария	Нечести	Нечести
	Ангионевротичен едем	Много редки	Редки
	Ексфолиативен дерматит	Много редки	-
	Фоточувствителност	Много редки	-
	Синдром на Stevens-Johnson	Много редки	Редки
	Токсична епидермална некролиза	С неизвестна честота	Редки
	Лихеноидна лекарствена реакция	-	Редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Оток на ставите (вкл. на глезените)	Чести	Чести
	Артралгия, миалгия (вж. точка 4.4.)	Нечести	Чести
	Мускулни крампи, мускулни спазми	Чести	Чести
	Болка в гърба	Нечести	Чести
	Болка в шията	-	Нечести
	Болка в крайниците	-	Чести
	Мускулна умора	-	Нечести
	Миозит (вж. точка 4.4)	-	Редки
	Рабдомиолиза, руптура на мускул, миопатия (вж. точка 4.4)	-	Редки
	Тендинопатия, в редки случаи руптура на сухожилието	-	Редки
	Имуномедиирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4)		С неизвестна честота
	Лупус-подобен синдром	-	Много редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нарушение на уринирането, нощно уриниране, увеличена честота на уриниране	Нечести	-
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Импотентност	Нечести	Нечести
	Гинекомастия	Нечести	Много редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Отоци	Много чести	Нечести
	Периферен оток	-	Нечести
	Умора	Чести	Нечести
	Гръдна болка	Нечести	Нечести
	Астения	Чести	Нечести
	Болка	Нечести	-
	Неразположение	Нечести	Нечести
	Пирексия	-	Нечести
Изследвания	Повишени стойности на чернодробните ензими, аланин аминотрансфераза и аспартат аминотрансфераза (най-често съвпадащи с холестаза)	Много редки	Чести

	Повишен КК в кръвта (вж. точка 4.4)	-	Чести
	Левкоцити в урината	-	Нечести

*захарен диабет е наблюдаване при някой статини: честотата ще зависи от наличието или липсата на рискови фактори (глюкоза на гладно ≥ 5,6 mmol/L, ИТТ > 30 kg/m^2 повишени триглицериди, анамнеза за хипертония).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:
Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София,
тел.: +359 2 8903417,
уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Липсва информация за предозиране на амлодипин/аторвастатин при хора.

Амлодипин

Сведенията за целенасочено предозиране на амлодипин при хора са ограничени. Значителното предозиране може да доведе до твърде силна периферна вазодилатация и възможна рефлекторна тахикардия. Докладвани са изразена и вероятно продължителна системна хипотония водеща до, и включваща, шок с фатален изход. Предизвиканата от предозиране на амлодипин хипотония изисква мониториране в кардиологично отделение за интензивно лечение. За възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане може да бъде използван вазоконстриктор. Тъй като амлодипин е силно свързан с протеините, не е вероятно диализата да бъде от полза.

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

Аторвастатин

Няма специфично лечение при предозиране на аторвастатин. В случай на предозиране, пациентът трябва да бъде лекуван симптоматично и да се приложат необходимите поддържащи мерки. Трябва да се мониторират чернодробните функционални тестове и нивата на серумната КК. Поради високата степен на свързване на лекарството с плазмените протеини, малко вероятно е хемодиализата да повиши значително клирънса на аторвастатин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: липидопонижаващи средства, HMG-CoA-редуктазни инхибитори, други комбинации, АТС код: C10BX03

Атордапин има двоен механизъм на действие - действието на дихидропиридиновия калциев антагонист (антагонист на калциевия йон или блокер на бавните канали) амлодипин и

инхибирането на HMG-CoA-редуктазата от аторвастатин. Компонентът амлодипин на Атордапин инхибира трансмембранното навлизане на калциевите йони в съдовата гладка мускулатура и сърдечния мускул. Съставката аторвастатин на Атордапин е селективен, компетитивен инхибитор на HMG-CoA-редуктазата, скоростоопределящия ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А до мевалонат, прекурсор на стеролите, включително на холестерола.

При прилагане на амлодипин/аторвастатин не е наблюдавано изменение в ефекта на амлодипин върху систолното кръвно налягане, в сравнение със самостоятелно приложен амлодипин.

По същия начин, при прилагане на амлодипин/аторвастатин не е наблюдавано изменение в ефекта на аторвастатин върху LDL-холестерола, в сравнение със самостоятелно приложен аторвастатин.

Англо-Скандинавско Проучване за Сърдечни Резултати (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - ASCOT) е рандомизирано проучване с 2x2 факториален дизайн, сравняващо два антихипертензивни режима при общо 19 257 пациенти (понижаващо кръвното налягане рамо - ASCOT-BPLA), както и ефекта от добавянето на 10 mg аторвастатин, в сравнение с плацебо при 10 305 пациенти (липидопонижаващо рамо ASCOT-LLA) върху фатални и нефатални коронарни събития.

Ефектът на аторвастатин върху фатални и нефатални коронарни събития е оценен в рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване (ASCOT-LLA) при 10 305 пациенти с хипертония на възраст от 40 до 79 години без предхождащ миокарден инфаркт или лечение за стенокардия и с нива на общ холестерол ≤ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Всички пациенти са имали поне 3 от следните предварително формулирани сърдечносъдови рискови фактори: мъжки пол, възраст(≥ 55 години), тютюнопушене, диабет, анамнеза за ранна исхемична болест на сърцето у роднина от първа линия, съотношение общ холестерол: липопротеини с висока плътност (TC:HDL) ≥ 6, периферно съдово заболяване, левокамерна хипертрофия, предхождащи мозъчно-съдови явления, специфични аномалии в ЕКГ, протеинурия/албуминурия.

Пациентите са лекувани с антихипертензивна терапия, включваща амлодипин (5-10 mg) или атенолол (50-100 mg). За да се достигнат прицелните стойности на кръвното налягане (< 140/90 mm Hg за пациенти без диабет, < 130/80 mm Hg за диабетици), е било възможно да се добавят съответно периндоприл (4-8 mg) към групата с амлодипин и бендрофлуметиазид калий (1,25-2,5 mg) към групата с атенолол. Доксазосин GITS (4-8 mg) е бил трета линия терапия и при двете рамена. Групата с аторвастатин е включвала 5168 пациенти (2584 оттях са получавали амлодипин и 2584 - атенолол), а плацебо групата - 5137 пациенти (2554 от тях са получавали амлодипин и 2583 - атенолол).

Комбинирането на амлодипин и аторвастатин е довело до значително понижаване на риска при комбинирана първична крайна точка фатална ИБС и нефатален инфаркт на миокарда с:
- 53% (95% доверителен интервал 31 % до 68%, p<0,0001) в сравнение с амлодипин + плацебо;
- 39% (95% доверителен интервал 8% до 59%, p<0,016) в сравнение с атенолол + аторвастатин.

Кръвното налягане се е понижило значително и при двата терапевтични режима, като по-значително при режима с амлодипин + аторвастатин, в сравнение с атенолол + аторвастатин (-26,5/- 15,6 mm mmHg срещу съответно -24,7/-13,6 mm mmHg). p-стойностите на разликите между групите са 0,0036 (за систолно кръвно налягане) и <0,0001 (за диастолно кръвно налягане).

Проучване за Антихипертензивно и Липидопонижаващо Лечение за Профилактика на Сърдечен Пристъп (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT): рандомизирано, двойно сляпо проучване, наречено Антихипертензивно и

Липидопонижаващо Лечение за Профилактика на Сърдечен Пристъп (ALLHAT) е проведено за сравняване ефектите на амлодипин или лизиноприл с тези на хлорталидон като терапия от първа линия при пациенти с лека до умерена хипертония.

Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 години или по-възрастни са били рандомизирани и проследени средно за 4,9 години. Пациентите са имали поне един допълнителен рисков фактор за исхемична болест на сърцето, включително: предишен миокарден инфаркт или инсулт (> 6 месеца преди включване в проучването) или документирано друго атеросклеротично сърдечносъдово заболяване (общо 51 ,5%); диабет тип 2 (36,1%); HDL-холестерол < 35 mg/dL (11,6%); левокамерна хипертрофия, диагностицирана електрокардиографски или ехокардиографски (20,9%), тютюнопушене (21,9%).

Първичната крайна цел е комбинация от фатална ИБС или нефатален миокарден инфаркт. В групата на амлодипин 11,3% от пациентите достигат първичната крайна цел, спрямо 11,5% в групата на хлорталидон (RR 0,98, 95% C1 [0,90-1,07], p=0,65).

При вторичните крайни цели:
- общата смъртност е 17,3% в групата на хлорталидон и 16,8% в групата на амлодипин спрямо хлорталидон RR 0,96, 95% C1 [0,89-1,02], p=0,20);
- честотата на сърдечна недостатъчност (компонент на съставната комбинирана сърдечносъдова крайна цел) е значимо по-висока в групата на амлодипин в сравнение с групата на хлорталидон (10,2% % спрямо 7,7%. RR 1.38. 95% CI [1,25-1,52], p<0,001).

Проучването не показва превъзходството на някое от лекарствата по отношение на първичната крайна цел; направеният *a posteriori* анализ на резултатите показва, че амлодипин понижава в същата степен като хлорталидон първичната крайна цел от фатална ИБС и нефатален миокарден инфаркт, както и вторичната крайна цел - обща смъртност.

В проучването **Предотвратяване на инсулт чрез агресивно намаляване на нивата на холестерола (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)(SPARCL)** е бил оценен ефектът на аторвастатин 80 mg дневно или плацебо по отношение появата на инсулт при 4 731 пациенти с инсулт или преходна исхемична атака (TIA) в рамките на предходните 6 месеца и без анамнеза за ИБС. Пациентите са 60% мъже, 21-92 години (средна възраст 63 години) и средно изходно ниво на LDL 133 mg/dL (3,4 mmol/L). Средната стойност на LDL-C е била 73 mg/dL (1,9 mmol/L) по време на лечението с аторвастатин и 129 mg/dl (3,3 mmol/L) по време на лечението е плацебо. Медианата на проследяване е 4,9 години.

Аторвастатин 80 mg е намалил риска от първичната крайна точка фатален и нефатален инсулт с 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72 -1,00; P=0,05 или 0, 84; 95% CI, 0,71-0,99; p=0,03 след адаптиране на изходните характеристики) в сравнение с плацебо. Общата смъртност е 9,1% (216/2365) при аторвастатин спрямо 8,9% (211/2366) при плацебо.

В post-hoc анализ аторвастатин 80 mg е намалил честотатата на исхемичен инсулт (218/2365, 9,2% спрямо 274/2 366. 11,6%, p=0,01) и е повишил честотата на хеморагичен инсулт (55/2 365, 2,3% спрямо 33/2 366, 1,4%, p=0,02) в сравнение е плацебо.

- Рискът от хеморагичен инсулт е повишен при пациентите, които са с предшестващ хеморагичен инсулт при включване в проучването (7/45 при аторвастатин спрямо 2/48 при плацебо; HR 4,06; CI 0,84-19,57) и рискът от исхемичен инсулт е сходен в двете групи (3/45 при аторвастатин спрямо 2/48 при плацебо; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).

- Рискът от хеморагичен инсулт е повишен при пациенти, които са с предшестващ лакунареи инфаркт при включване в проучването (20/708 при аторвастатин спрямо 4/701 при плацебо; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,6), но рискът от исхемичен инсулт при тези пациенти също е намалял (79/708 при аторвастатин спрямо 102/701 при плацебо; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02).

Възможно е крайният риск от инсулт да е повишен при пациентите с предходен лакунарен инфаркт, които получават аторвастатин 80 mg на ден.

Общата смъртност е 15,6% (7/45) при лечение с аторвастатин спрямо 10,4% (5/48) при прилагане на плацебо в подгрупата пациенти е предходен хеморагичен инсулт. Общата смъртност е 10,9% (77/708) при аторвастатин спрямо 9,1% (64/701) при плацебо в подгрупата пациенти с предходен лакунарен инфаркт.

5.2 Фармакокинетични свойства

Данни за амлодипин/аторвастатин, комбинация с фиксирани дози
След перорално прилагане се наблюдават две отделни максимални плазмени концентрации. Първата - от 1 до 2 часа след прилагането, се отдава на аторвастатин, а втората - между 6 и 12 часа след приетата доза, се отдава на амлодипин. Скоростта и степента на абсорбция (бионаличност) на амлодипин и аторвастатин от комбинацията с фиксирани дози амлодипин и аторвастатин не се различават съществено от бионаличността на амлодипин и аторвастатин при едновременно прилагане на таблетки амлодипин и аторвастатин.

Бионаличността на амлодипин от комбинацията с фиксирани дози амлодипин и аторвастатин не се повлиява от приема на храна. Въпреки, че храната намалява скоростта и степента на абсорбция на аторвастатин от Атордапин , съответно с около 32% и 11%, определено по C_{max} и AUC, подобни понижения в плазмените концентрации след прием на храна са наблюдавани при аторвастатин, без намаление на ефекта върху LDL-холестерола (вж. по-долу).

Данни за амлодипин
Абсорбция: След перорално приложение на терапевтични дози амлодипин, максимални плазмени концентрации се достигат между 6-12 часа след приема. Установено е, че абсолютната бионаличност е между 64 и 80%. Обемът на разпределение е приблизително 21 l/kg. Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

Разпределение: *In vitro* проучвания с амлодипин показват, че при пациенти с хипертония около 97,5% от циркулиращия амлодипин е свързан с плазмените протеини.

Биотрансформация: Чрез хепатален метаболизъм, амлодипин в значителна степен (около 90%) се превръща в неактивни метаболити.

Елиминиране: Елиминирането на амлодипин от плазмата е двуфазно, с краен елиминационен полуживот около 30-50 ч. При многократно приложение равновесни плазмени концентрации се достигат след 7-8 дни. С урината се екскретират 10% от амлодипин в непроменен вид и 60% от метаболитите на амлодипин.

Данни за аторвастатин
Абсорбция: Аторвастатин се абсорбира бързо, като максимална плазмена концентрация се достига за 1 до 2 часа. Степента на абсорбция се повишава пропорционално на дозата на аторвастатин. Абсолютната бионаличност на аторвастатин (основното лекарство) е приблизително 12%, а системната наличност на инхибиторната активност за HMG-CoA-редуктазата е около 30%. Ниската системна наличност се отдава на пресистемен клирънс в стомашно-чревната мукоза и/или на first-pass метаболизъм в черния дроб. Въпреки, че храната понижава скоростта и степента на резорбция на лекарството, съответно с около 25% и 9%, определено по C_{max} и AUC, намалението на LDL-холестерола е сходно, независимо дали аторвастатин се приема с или без храна. Плазмените концентрации на аторвастатин са по-ниски (приблизително с 30% за C_{max} и AUC) след вечерен прием на лекарството, в сравнение със сутрешно приложение. Снижението на LDL-холестерол обаче е същото, независимо от времето през деня, когато се прилага лекарството.

Разпределение: Средният обем на разпределение на аторвастатин е приблизително 381 L. Аторвастатин е свързан с плазмените протеини в ≥ 95%.

Биотрансформация: Аторвастатин се метаболизира в значителна степен до орто- и парахидроксилирани деривати и различни бета-окислителни продукти. *In vitro,* инхибирането на HMG-CoA редуктазата от орто- и парахидроксилираните метаболити е екивалентно на това от аторвастатин. Приблизително 70% от циркулиращата инхибиторна активност за HMG-CoA редуктазата се отдава на активните метаболити.

Елиминиране: Аторвастатин и метаболитите му се излъчват основно чрез жлъчката след хепатален и/или екстрахепатален метаболизъм. Изглежда обаче, че лекарството не претърпява значителна ентерохепатална рециркулация. Средният плазмен полуживот на аторвастатин при хора е приблизително 14 часа, но поради участието на активни метаболити, полуживотът на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е 20 до 30 часа. След перорално прилагане, по-малко от 2% от дозата на аторвастатин се откриват в урината.

Аторвастатин е субстрат на чернодробните транспортери и на полипептидите, транспортиращи органични аниони 1B1 (OATP1B1) и 1B3 (OATP1B3). Метаболитите на аторвастатин са субстрати на OATP1B1. Аторвастатин също се идентифицира като субстрат на ефлуксните транспортерни P-гликопротеини (P-gp) и протеини на резистентност на рака на гърдата (BCRP), които може да ограничат чревната абсорбция и жлъчния клирънс на аторвастатин.

<u>Данни за амлодипин и аторвастатин при специални популации</u>

Старческа възраст: Времето за достигане на максимални плазмени концентрации на амлодипин е подобно при хора в старческа възраст и по-млади индивиди. При пациенти в старческа възраст клирънсът на амлодипин показва тенденция към понижение, предизвиквайки увеличение на AUC и елиминационният полуживот. Увеличаването на AUC и елиминационният полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност е според очакваното за проучената възрастова група.

Плазмените концентрации на аторвастатин са по-високи (с около 40% за C_{max} и 30% при здрави индивиди в старческа възраст (≥ 65 годишни), отколкото при млади хора. Клинични данни предполагат по-значителна степен на понижение на LDL при хора в старческа възраст, независимо от дозата на аторвастатин, в сравнение с по-млади хора (вж. точка 4.4).

Пол: Концентрациите на аторвастатин при жени се различават (приблизително с 20% по-високи за C_{max} и с около 10% по-ниски за AUC) от тези при мъжете. Тези разлики нямат клинично значение и не водят до клинично значими различия в ефектите върху липидите при мъже и жени.

Бъбречна недостатъчност: Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значимо от бъбречно увреждане. Амлодипин не се диализира. Поради това, пациенти с бъбречна недостатъчност могат да получават обичайната начална доза амлодипин.

В проучвания на аторвастатин, бъбречните заболявания не са повлияли плазмените концентрации или понижението на LDL-холестерола от аторвастатин и следователно при пациенти с бъбречна дисфункция не е необходимо коригиране на дозата на аторвастатин.

Чернодробна недостатъчност: Пациентите с чернодробна недостатъчност имат понижен клирънс на амлодипин, което води до увеличение на AUC с приблизително 40-60%. Терапевтичният отговор към аторвастатин е непроменен при пациенти с умерена до тежка чернодробна дисфункция, но експозицията към лекарството е силно удължена. При пациенти с хронично алкохолно чернодробно заболяване (Childs-Pugh B), плазмените концентрации на аторвастатин са значително повишени (приблизително 16 пъти за C_{max} и 11 пъти за AUC).

<u>SLOC1B1 полиморфизъм</u>: Чернодробното поемане на всички HMG-CoA редуктазни инхибитори. включително аторвастатин, включва OATPIB1 транспортния протеин. При пациенти със SLC01B1 полиморфизъм има риск от повишена системна експозиция на аторвастатин, която може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж.точка 4.4). Полиморфизмът на гена, кодиращ OATPI Bl (SLCOl Bl **C**.521CC) е свързан с 2,4-пъти по-

висока експозиция на аторвастатин (AUC) отколкото при индивидите без този генотипен вариант (c.521TT). При тези пациенти е възможно също да има генетично нарушено чернодробно поемане. Възможните последствия за ефикасността са неустановени.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани неклинични проучвания с фиксираната комбинация на амлодипин и аторвастатин. Предклинични данни за амлодипин показват липсата на особен риск за хора, базирайки се на стандартните проучвания върху безопасността, фармакологията, токсичността при продължително прилагане, генотоксичност или карциногенен потенциал. При проучвания за репродуктивната токсичност на амлодипин при плъхове, е наблюдавано удължаване на родовия процес и по-висока перинатална смъртност.

Аторвастатин не е генотоксичен *(in vitro* и *in vivo)* или канцерогенен за плъхове. В двугодишно проучване на мишки са били увеличени случаите на хепатоцелуларен аденом при мъжките и хепагоцелуларен карцином при женските животни, когато е прилагана максималната използвана доза, при която системната експозиция е била 6 до 11 пъти по-висока от най-високата доза за хора, на база $AUC_{(0-24)}$. Проучвания върху животни доказват, че инхибиторите на HMG-CoA редуктазата могат да повлияват развитието на ембрионите или фетусите. При плъхове, развитието на потомството е забавено и постнаталната преживяемост е намалена по време на експозиция па майките на аторвастатин в дози над 20 mg/kg дневно (клиничната системна експозиция). Концентрацията на аторвастатин и активните му метаболити в млякото на плъхове са били почти еднакви с тези в плазмата на майките. Аторвастатин няма ефект върху мъжкия или женския фертилитет, в дози съответно до 175 и 225 mg/kg дневно и не е тератогенен.

Репродуктивна токсичност
Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки са показали забавено, удължено време на раждане и понижена преживяемост на новородените при дози от приблизително 50 пъти по-високи от максималните препоръчителни за хора на базата на mg/kg.

Нарушение на фертилитета
Липсва ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (мъжки за 64 дни и женски 14 дни преди раждане) в дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти * по-високи от максималните препоръчителни дози за хора дози от 10 mg на база mg/m^2). В друго проучване с плъхове, в което мъжките плъхове са били третирани с амлодипинов безилат за 30 дни с доза, равняваща се на дозата при хора, на база на mg/kg, са наблюдавани намален плазмен фоликуло-стимулиращ хормон и тестостерон, както и намалена плътност на спермата и брой на зрелите сперматозоиди и Сертолиеви клетки.

Карциногенеза, мутогенеза
Плъхове и мишки, третирани с амлодипин, при диета за две години, и концентрация калкулирана да осигури дневни дозови нива от 0.5, 1.25, и 2.5 mg/kg/ден, не са показали признаци на карциногенност. Най-високата доза (за мишки, сходна до, и за плъхове два пъти над *максималната препоръчителна клинична доза от 10 mg на база mg/m^2) е била близко до максимално толерираната доза за мишки, но не и за плъхове.
Проучванията за мутагенност не са показали лекарствено-зависими ефекти на генно или на хромозомно ниво.

*На базата на пациенти с тегло 50 kg

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

полисорбат 80
калциев карбонат
кроскармелоза натрий
хидроксипропил целулоза
микрокристална целулоза
царевично нишесте, прежелатинизирано
магнезиев стеарат
силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие за 5 mg/10 mg
хипромелоза (6 cp)
титанов диоксид (E171)
талк
пропилен гликол (E1520)

Филмово покритие за 10 mg/10 mg
поливинилов алкохол
титанов диоксид (E171)
макрогол 3000
талк
индиго кармин (E132)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условни па съхранение

Да се съхранява под 30 °C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер (OPA/Al/PVC/Al-фолио): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 и 100 филмирани таблетки, в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег.№: 20140230 - Атордапин 5 mg/10 mg
Рег.№: 20130258 - Атордапин 10 mg/10 mg

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

Дата на първо разрешаване: 20.08.2013/30.07.2014
Дата на последно подновяване: 24.04.2018

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

26 Януари 2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна Агенция по Лекарствата (ИАЛ) http://www.bda.bg.