

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тинтарос АМ 10 mg/5 mg твърди капсули  
Tintaros AM 10 mg/5 mg hard capsules

Тинтарос АМ 20 mg/5 mg твърди капсули  
Tintaros AM 20 mg/5 mg hard capsules

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20200137/40
Разрешение №	62722-3, 13-06-2023
BG/MA/MP	
Одобрение №	

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Тинтарос АМ 10 mg/5 mg твърди капсули:

Всяка твърда капсула съдържа 10 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций) и 5 mg амлодипин (*amlodipine*) (като амлодипин безилат).

Тинтарос АМ 20 mg/5 mg твърди капсули:

Всяка твърда капсула съдържа 20 mg розувастатин (*rosuvastatin*) (като розувастатин калций) и 5 mg амлодипин (*amlodipine*) (като амлодипин безилат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Тинтарос АМ 10 mg/5 mg твърди капсули:

Твърда желатинова капсула с размер 1. Бяло непрозрачно тяло с надпис "Aml 5 mg" отпечатан с червено мастило и бяло непрозрачно капаче с надпис "Rsv 10 mg" отпечатан със зелено мастило.

Тинтарос АМ 20 mg/5 mg твърди капсули:

Твърда желатинова капсула с размер 00. Бяло непрозрачно тяло с надпис "Aml 5 mg" отпечатан с червено мастило и бяло непрозрачно капаче с линия и надпис "Rsv 20 mg" отпечатан със зелено мастило.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Тинтарос АМ е показан като заместителна терапия за тези пациенти, които са добре повлияни с розувастатин и амлодипин, прилагани едновременно, при същата дозировка както в комбинацията. Лекарственият продукт е показан за лечение на хипертония при възрастни пациенти за които се счита, че съществува висок риск от поява на първо сърдечносъдово събитие (за превенция на сериозни сърдечносъдови събития) като добавка към коригирането на други рискови фактори или при едно от следните съпътстващи заболявания:

- първична хиперхолестеролемия (тип IIa включително хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия) или смесена дислипидемия (тип IIb) като добавка към диетата когато отговорът към диетата и към други нефармакологични лечения (напр. упражнения, намаляване на теглото) е незадоволителен.
- хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия като добавка към диетата и други липидопонижаващи лечения напр. LDL афереза) или ако тези лечения не са подходящи



## 4.2 Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Преди началото на лечението пациентът трябва да бъде поставен на диета за понижаване нивото на холестерола, която трябва да продължи и по време на лечението.

Препоръчителната доза на Тинтарос АМ е една таблетка дневно.

Комбинацията с фиксирана доза не е подходяща за начална терапия.

Преди преминаване на Тинтарос АМ, пациентите трябва да бъдат контролирани с постоянни дози на отделните компоненти, приемани едновременно. Дозата на Тинтарос АМ трябва да се базира на дозите на отделните компоненти на комбинацията по време на смяната.

Ако по някаква причина се налага промяна в дозировката за някое от активните вещества на фиксираната комбинация (напр. новодиагностицирано свързано заболяване, промяна в състоянието на пациента или поради лекарствено взаимодействие), отделните компоненти трябва да се използват отново, за да се определи дозировката.

При пациенти с хипертония амлодипин се използва в комбинация с тиазиден диуретик, алфа-адренергични и бета-адренергични блокери или с инхибитор на ангиотензин-конвертиращия ензим.

Не се налага корекция на амлодипин при едновременно приложение на тиазидни диуретици, бета-блокери и инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим.

### Старческа възраст

Не се налага корекция в дозировката.

### Пациенти с бъбречно увреждане

Не е необходима корекция в дозировката на пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Приложението на Тинтарос АМ при пациенти с тежко бъбречно увреждане е противопоказано за всички дозировки (вж. точка 4.3 и точка 5.2).

Амлодипин не се подлага на диализа. Амлодипин трябва да се прилага с повишено внимание на пациенти, подложени на диализа (вж. точка 4.4).

### Пациенти с чернодробно увреждане

Тинтарос АМ е противопоказан при пациенти с активно чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

За амлодипин: Не са установени препоръчителни дозировки на амлодипин при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. Фармакокинетиката на амлодипин не е проучвана при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

За розувастатин: Не се наблюдава увеличение в системната експозиция на розувастатин при индивиди със скор 7 или по-малко по скалата на Child-Pugh. Наблюдава се, обаче, увеличение в системната експозиция при пациенти със скор 8 и 9 по скалата на Child-Pugh (вж. точка 5.2). При тези пациенти трябва да се вземе под внимание оценката на бъбречната функция (вж. точка 4.4). Липсва опит при пациенти със скор над 9 по скалата на Child-Pugh.

### Раса

Повишена системна експозиция на розувастатин се наблюдава при азиатци (вж. точки 4.3 и 5.2).



### Генетични полиморфизми

Известни са специфични типове генетични полиморфизми, които могат да доведат до повишена експозиция на розувастатин (вж. точка 5.2). За пациенти, за които е известно, че имат такива специфични типове полиморфизми се препоръчва по-ниска дневна доза розувастатин.

### Съпътстваща терапия

Розувастатин е субстрат на различни транспортни протеини (напр. OATP1B1 и BCRP). Рискът от миопатия (включително рабдомиолиза) се повишава, когато розувастатин се прилага едновременно с определени лекарствени продукти, които могат да повишат плазмената концентрация на розувастатин поради взаимодействие с тези транспортни протеини (напр. циклоспорин и някои протеазни инхибитори, включително комбинации на ритонавир с атазанавир, лопинавир и/или типранавир; вж точки 4.4 и 4.5).

Когато е възможно, трябва да се имат предвид алтернативни лекарства и ако е необходимо, да се помисли за временно преустановяване на терапията с розувастатин. В случаи, когато едновременното приложение на тези лекарствени продукти с розувастатин е неизбежно, трябва внимателно да се обмислят ползата и риска от съпътстващата терапия и корекции на дозата на розувастатин (вж. точка 4.5).

### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на розувастатин/амлодипин при деца и юноши под 18 години не са установени. Розувастатин/амлодипин не се препоръчва за употреба при пациенти под 18-годишна възраст.

### Начин на приложение

Капсулите могат да се приемат по всяко време на деня със или без храна. Те трябва да се приемат с течност и не трябва да се дъвчат.

## **4.3 Противопоказания**

### Свързани със съставката розувастатин:

- активно чернодробно заболяване включително неуточнено, продължително покачване на серумните трансаминази и всяко покачване на серумна трансаминаза, превишаващо три пъти горната граница на нормата (ULN);
- тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min);
- миопатия;
- едновременно с прием на циклоспорин;
- бременност и кърмене и при жени с детороден потенциал, които не използват подходящи контрацептивни мерки;
- свръхчувствителност към розувастатин.

### Свързани със съставката амлодипин:

- тежка хипотония;
- шок (включително кардиогенен шок);
- обструкция на изходящия тракт на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза);
- хемодинамична нестабилна сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда;
- свръхчувствителност към амлодипин и производни на дихидропиридина.

### Свързани с Тинтарос АМ:

Свръхчувствителност към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Свързани със съставката розувастатин:

#### Ефекти върху бъбреците

При пациенти, лекувани с по-високи дози розувастатин, специално 40 mg, се наблюдава протеинурия, установена при изследване с тест ленти, предимно с тубулен произход и в



повечето случаи с преходен или интермитентен характер. Протеинурията не е доказана като прогностична за остро или прогресивно бъбречно заболяване (вж. точка 4.8). Съобщената честота на сериозни бъбречни събития е по-висока при дозировка от 40 mg.

#### Ефекти върху скелетната мускулатура

Ефекти върху скелетната мускулатура, напр. миалгия, миопатия и рядко рабдомиолиза, са съобщавани за лекувани с розувастатин пациенти при прилагане на всички дозировки, особено при дози > 20 mg. Много редки случаи на рабдомиолиза са съобщавани при употребата на езетимиб в комбинация с инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Фармакодинамично взаимодействие не може да бъде изключено (вж. точка 4.5) и при комбинираната им употреба е необходимо повишено внимание.

#### *Измерване на креатинкиназата*

Креатинкиназата (СК) не трябва да се измерва след усилените упражнения или при наличието на друг причинител на увеличение на СК, което може да затрудни тълкуването на резултата. Ако стойността на СК е значително повишена при изходното ниво (>5xULN) е необходимо да се осъществи изследване за потвърждаване на резултата в рамките на 5 – 7 дни. Ако повторното изследване потвърди изходно ниво на СК > >5xULN, лечението не трябва да започва.

#### *Преди лечението*

Както други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, Тинтарос АМ трябва да бъде предписван с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори за развитие на миопатия/рабдомиолиза поради съставката розувастатин. Такива фактори са:

- бъбречно увреждане;
- хипотиреоидизъм;
- лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни заболявания;
- предшестваща анамнеза за мускулна токсичност с друг инхибитор на HMG-CoA редуктазата или с фибрат;
- злоупотреба с алкохол;
- възраст > 70 години;
- ситуации, при които плазмените концентрации могат да се повишат (вижте точки 4.2, 4.5 и 5.2);
- едновременна употреба на фибрати.

При такива пациенти трябва да се вземе под внимание съотношението полза/риск от лечението и се препоръчва клинично наблюдение. Ако стойностите на СК са значително повишени при изходното ниво (>5xULN), лечение не трябва да се започва.

#### *По време на лечението*

Пациентите трябва да бъдат помолени незабавно да съобщават за поява на необясними мускулни болки, слабост или крампи, особено ако са свързани с неразположение или фебрилитет. При тези пациенти трябва да се измерят нивата на СК. Лечението трябва да бъде преустановено, ако нивото на СК е значително повишено (>5xULN) или ако мускулните симптоми са тежки и причиняват ежедневен дискомфорт (даже ако нивото на СК е < 5xULN). Ако симптомите отзвучат и нивото на СК се нормализира, може да се помисли за повторно лечение с розувастатин или алтернативен инхибитор на HMG-CoA редуктазата в най-ниска доза при внимателно наблюдение. Рутинното проследяване на нивата на СК при пациенти без симптоми не е основателно. Има много редки съобщения за имуномедирана некротизираща миопатия (IMNM) по време на или след лечението със статини, включително розувастатин. Имуномедираната некротизираща миопатия (IMNM) клинично се характеризира с проксимална мускулна слабост и повишена серумна креатинкиназа, които персистират независимо от преустановяването на лечението със статини.

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 Тинтарос АМ трябва да се спре в случай на влошаване на симптомите. Има съобщения за рецидив при (повторно) прилагане на същия или различен статин.





При клинични изпитвания липсват доказателства за повишени ефекти върху скелетната мускулатура при малкия брой пациенти, лекувани с розувастатин и друго съпътстващо лечение. Увеличение на честотата на миозит и миопатия, обаче, е наблюдавано при пациенти, получаващи други инхибитори на HMG-CoA редуктазата заедно с производни на фибриновата киселина, включително гемфиброзил, циклоспорин, никотинова киселина, азолови антимиотици, протеазни инхибитори и макролидни антибиотици. Гемфиброзил повишава риска от миопатия, ако се приема едновременно с някои инхибитори на HMG-CoA редуктазата. Поради това комбинацията от розувастатин/амлодипин и гемфиброзил не се препоръчва. Ползата от допълнителни промени в липидните нива в резултат на комбинираната употреба на розувастатин и фибрати или ниацин трябва да бъде внимателно преценена спрямо потенциалния риск от подобни комбинации (вж. точки 4.5 и 4.8).

Тинтарос АМ не трябва да се прилага едновременно със системни форми на фузидова киселина или до 7 дни след прекратяване на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които прилагането на фузидова киселина се счита за съществено, лечението със статини трябва да се прекрати по време на лечението с фузидова киселина. Има съобщения за рабдомиолиза (включително някои случаи с фатален изход) при пациенти, които приемат фузидова киселина и статини в комбинация (вж. точка 4.5). Пациентът трябва да бъде посъветван да потърси незабавно медицинска помощ, ако има симптоми на мускулна слабост, болка или чувствителност. Терапията със статини може да се възобнови седем дни след последната доза фузидова киселина. При изключителни обстоятелства, когато има нужда от продължително системно приложение на фузидова киселина, напр. за лечение на тежки инфекции, необходимостта от едновременно приложение на Тинтарос АМ и фузидова киселина трябва да се оценява само на база всеки отделен случай и при строг медицински надзор.

Тинтарос АМ не трябва да се използва при пациенти с остри, сериозни състояния, предполагащи миопатия или предразполагащи към развитие на бъбречна недостатъчност, вторична на рабдомиолизата (напр. сепсис, хипотония, значителна оперативна интервенция, травма, тежки метаболитни, ендокринни и електролитни нарушения или неконтролирани гърчове).

#### Ефекти върху черния дроб

Както при други продукти, съдържащи инхибитори на HMG-CoA редуктазата, Тинтарос АМ трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които приемат голямо количество алкохол и/или имат анамнеза за чернодробно заболяване.

Препоръчително е да се направят функционални чернодробни изследвания преди и 3 месеца след започване на лечението с розувастатин. Лечението с Тинтарос АМ трябва да се преустанови или дозировката на розувастатин да се понижи, ако нивата на серумните трансаминази надвишава 3 пъти ULN.

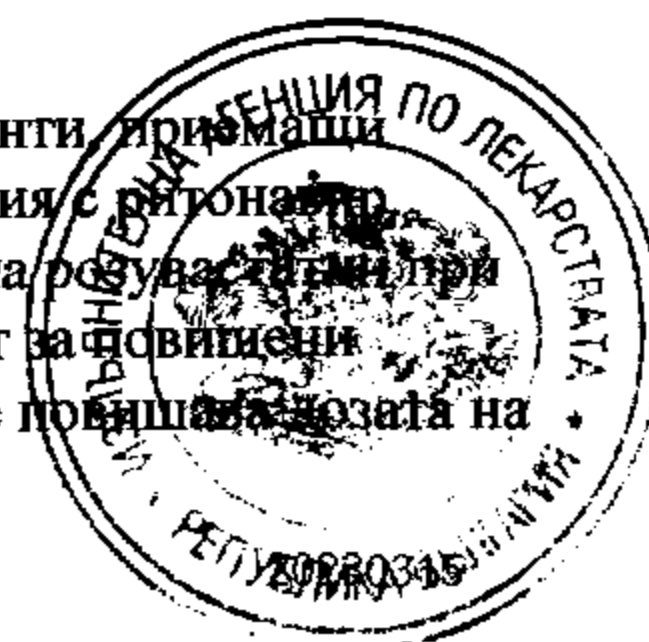
При пациенти с вторична хиперхолестеролемия, причинена от хипотиреоидизъм или нефротичен синдром, основното заболяване трябва да се лекува преди започване на лечение с Тинтарос АМ.

#### Раса

Фармакокинетичните проучвания показват повишена експозиция при азиатци в сравнение с тези от европейската раса (вж. точка 4.2, точка 4.3 и точка 5.2).

#### Протеазни инхибитори

Повишена системна експозиция на розувастатин е наблюдавана при пациенти, приемащи розувастатин едновременно с различни протеазни инхибитори в комбинация с ритонавир. Трябва да се обмисли както ползата от липидопонижаване чрез употреба на розувастатин при пациенти с HIV, които приемат протеазни инхибитори, така и потенциалът за повишени плазмени концентрации на розувастатин, когато се въвежда терапията и се повишава дозата на



розувастатин при пациенти, лекувани с протеазни инхибитори. Едновременното приложение с протеазни инхибитори не се препоръчва, освен ако дозата на розувастатин не се коригира (вж. точки 4.2 и 4.5).

#### Интерстициална белодробна болест

Има съобщения за изолирани случаи на интерстициална белодробна болест при приложение на някои статини, особено при продължително лечение (вж. точка 4.8). Клиничните прояви могат да включват диспнея, непродуктивна кашлица и влошаване на общото състояние (умора, загуба на тегло и треска). Ако има подозрение, че пациентът е развил интерстициална белодробна болест, терапията със статин трябва да бъде преустановена.

#### Захарен диабет

Някои доказателства предполагат, че статините като клас повишават кръвната глюкоза и при някои пациенти, високорискови за развитие на диабет в бъдеще, могат да доведат до такова ниво на хипергликемия, при което е подходящо лечение, подходящо за диабет. Този риск, обаче, се надвишава от намаляването на васкуларния риск при терапия със статини и затова не трябва да бъде причина за спиране на терапията със статини. Рисковите пациенти (глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l, индекс на телесна маса >30 kg/m<sup>2</sup> повишени стойности на триглицеридите, хипертония) трябва да се проследяват както клинично, така и биохимично, съгласно националните ръководства.

В проучването JUPITER съобщената обща честота на захарен диабет е 2,8% за розувастатин и 2,3% за плацебо, главно при пациенти с глюкоза на гладно 5,6 до 6,9 mmol/l.

#### Тежки кожни нежелани реакции

При лечение с розувастатин се съобщава за тежки кожни нежелани реакции, включващи синдром на Stevens Johnson (SJS) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS), които може да са животозастрашаващи или с летален изход. При предписването на лекарствения продукт пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на тежки кожни реакции и да бъдат наблюдавани с повишено внимание. Ако се появят признаци и симптоми, показателни за тази реакция, приложението на Тинтарос АМ трябва незабавно да се преустанови и да се обмисли алтернативно лечение.

Ако пациентът е развил сериозна реакция, като например SJS или DRESS при употребата на Тинтарос АМ, лечението с Тинтарос АМ не трябва никога да се подновява при този пациент.

#### Свързани със съставката амлодипин:

##### Хипертонична криза:

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

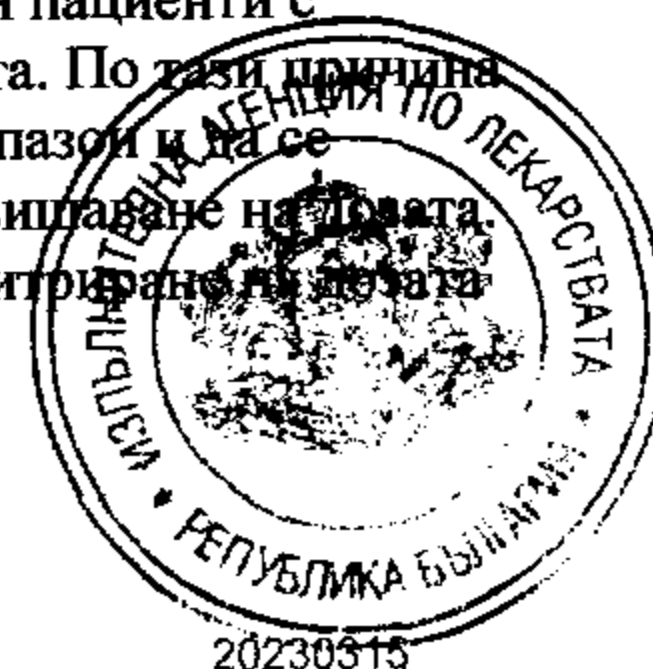
#### Пациенти със сърдечна недостатъчност

Пациентите със сърдечна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с повишено внимание поради наличието на компонента амлодипин. В дългосрочно, плацебо-контролирано проучване при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III и IV) съобщаваната честота на пулмонален едем е била по-висока в групата на лекуваните с амлодипин отколкото в групата на плацебо (вж. точка 5.1). Калциевите антагонисти, включително амлодипин, трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност, тъй като могат да засилят риска от бъдещи сърдечносъдови събития и смъртност.

#### Пациенти с чернодробно увреждане

Амлодипин има удължен полуживот и стойностите на AUC са по-високи при пациенти с увредена бъбречна функция. Не са направени препоръки относно дозировката. По тази причина лечението с амлодипин трябва да започва с най-ниските дози от дозовия диапазон и да се прилага с повишено внимание както в началото на лечението, така и при повишаване на дозата. При пациентите с тежко чернодробно увреждане може да се наложи бавно титриране на дозата и внимателно проследяване на пациента.

#### Пациенти с бъбречно увреждане



При такива пациенти амлодипин може да се използва в нормални дози. Промените в плазмените концентрации на амлодипин не корелират със степента на бъбречното увреждане. Амлодипин не се диализира

Поради съдържанието на компонента розувастатин, използването на Тинтарос АМ при пациенти с тежко бъбречно увреждане е противопоказано за всички дозировки (вж. точки 4.3 и 5.2).

#### Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст повишаването на дозата трябва да се извършва много внимателно (вж. точки 4.2 и 5.2).

#### Свързани с Тинтарос АМ:

##### Натрий:

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

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Свързани с компонента розувастатин:

##### Ефект на едновременно прилагани лекарствени продукти върху розувастатин

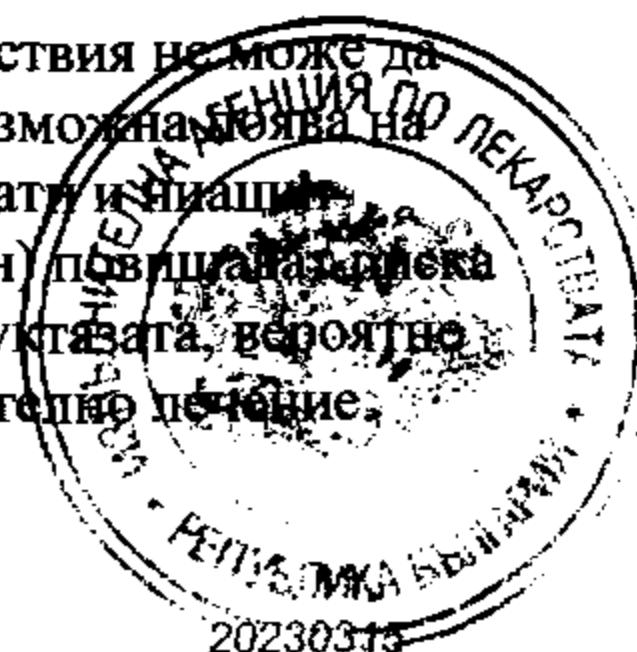
**Инхибитори на транспортните протеини:** Розувастатин е субстрат на определени транспортни протеини, включително чернодробния ъптейк транспортер OATP1B1 и ефлукс транспортера BCRP. Едновременното приложение на розувастатин с лекарствени продукти, които са инхибитори на тези транспортни протеини, може да доведе до повишаване на плазмената концентрация на розувастатин и повишен риск от миопатия (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5 и таблица 1).

**Циклоспорин:** При едновременно лечение с розувастатин и циклоспорин, стойностите на AUC на розувастатин са средно 7 пъти по-високи от тези, наблюдавани при здрави доброволци (вж. Таблица 1). Розувастатин е противопоказан при пациенти, които едновременно получават циклоспорин (вж. точка 4.3). Едновременното приложение не оказва влияние върху плазмените концентрации на циклоспорин.

**Протеазни инхибитори:** Въпреки, че точният механизъм на взаимодействие не е известен, едновременното приложение с протеазни инхибитори може силно да повиши експозицията на розувастатин (вж. Таблица 1). Например в едно фармакокинетично проучване при здрави доброволци едновременното приложение на 10 mg розувастатин и комбиниран продукт състоящ се от два протеазни инхибитора (300 mg атазанавир/100 mg ритонавир) е свързано с приблизително три- и седем-кратно увеличение, съответно на AUC и C<sub>max</sub> на розувастатин в равновесно състояние. Едновременното приложение на розувастатин и някои комбинации от протеазни инхибитори може да се има предвид след внимателно преценяване на корекциите на дозата на розувастатин въз основа на очакваното повишение на експозицията на розувастатин (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.5 и Таблица 1).

**Гемфиброзил и други липидопонижаващи продукти:** Едновременното приложение на розувастатин и гемфиброзил води до двукратно повишение на C<sub>max</sub> и AUC на розувастатин (вж. точка 4.4).

Въз основа на данните от специфични проучвания за лекарствени взаимодействия не може да се очаква фармакокинетично значимо взаимодействие с фенофибрат, но е възможна фармакодинамично взаимодействие. Гемфиброзил, фенофибрат, други фибрати и ниацин (никотинова киселина) в липидопонижаващи дози (> или равни на 1 g на ден) повишават риска от миопатия при едновременно приложение с инхибитори на HMG-CoA редуктазата, вероятно поради факта, че последните могат да предизвикат миопатия и при самостоятелно лечение.



**Езетимиб:** Едновременното приложение на 10 mg розувастатин и 10 mg езетимиб води до 1,2-кратно повишение на AUC на розувастатин при индивиди с хиперхолестеролия (Таблица 1). Не може да се изключи, обаче, фармакодинамично взаимодействие между розувастатин и езетимиб, от гледна точка на нежеланите реакции (вж. точка 4.4).

**Антиациди:** Едновременното приложение на розувастатин с антиацидна суспензия, съдържаща алуминиев и магнезиев хидроксид води до намаляване на плазмената концентрация на розувастатин с приблизително 50%. Този ефект отслабва, когато антиацидите се прилагат 2 часа след приема на розувастатин. Клиничното значение на това взаимодействие не е изследвано.

**Еритромицин:** Едновременният прием на розувастатин и еритромицин води до 20% намаление на AUC и 30% намаление на C<sub>max</sub> на розувастатин. Това взаимодействие може да е предизвикано от повишения чревен мотилитет вследствие на приема на еритромицин.

**Ензими от системата на цитохром P450:** Резултатите от проучвания *in vitro* и *in vivo* показват, че розувастатин не е нито инхибитор, нито индуктор на цитохром P450 изоензимите. В допълнение, розувастатин е слаб субстрат за тези изоензими. Следователно, лекарствени взаимодействия вследствие на цитохром P450-медирания метаболизъм не се очакват. Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия между розувастатин и флуконазол (инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4) или кетоконазол (инхибитор на CYP2A6 и CYP3A4).

**Тикагрелор:** Тикагрелор може да повлияе бъбречната екскреция на розувастатин, увеличавайки риска от кумулиране на розувастатин. Въпреки че точният механизъм не е известен, в някои случаи едновременното приложение на тикагрелор и розувастатин води до намаляване на бъбречната функция, повишено ниво на СРК и рабдомиолиза.

**Взаимодействия, които изискват корекция на дозата на розувастатин (вж. също Таблица 1):** Когато е необходимо да се прилага розувастатин едновременно с други лекарствени продукти, за които е известно, че повишават експозицията на розувастатин, дозите на розувастатин трябва да се коригират. Максималната дневна доза на розувастатин трябва да се коригира така, че очакваната експозиция на розувастатин да не надвишава тази на дневна доза от 40 mg розувастатин, приет без взаимодействащи лекарствени продукти, например доза от 20 mg розувастатин с гемфиброзил (1,9-кратно повишение) и доза от 10 mg розувастатин с комбинация ритонавир/атазанавир (3,1-кратно повишение).

**Таблица 1.** Ефект на едновременно прилагани лекарствени продукти върху експозицията на розувастатин (AUC; в низходящ ред) от публикувани клинични проучвания

Дозов режим на взаимодействащото лекарство	Дозов режим на розувастатин	Промяна в AUC на розувастатин*
Циклоспорин 75 mg два пъти дневно до 200 mg два пъти дневно, 6 месеца	10 mg един път дневно, 10 дни	7,1-кратно ↑
Регорафениб 160 mg, веднъж дневно, 14 дни	5 mg единична доза	3,8-кратно ↑
Атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg веднъж дневно, 8 дни	10 mg, единична доза	31-кратно ↑
Симепревил 150 mg веднъж дневно, 7 дни	10 mg, единична доза	2,8-кратно ↑
Велпатасвил 100 mg веднъж дневно	10 mg, единична доза	2,7-кратно ↑





Омбитасвир 25 mg/паритапревир 150 mg/ Ритонавир 100 mg веднъж дневно/дазабувир 400 mg два пъти дневно, 14 дни	5 mg, единична доза	2,6-кратно ↑
Гразопревир 200 mg/елбасвир 50 mg веднъж дневно, 11 дни	10 mg, единична доза	2,3-кратно ↑
Глекапревир 400 mg/пибрентасвир 120 mg веднъж дневно, 7 дни	5 mg веднъж дневно, 7 дни	2,2-кратно ↑
Лопинавир 400 mg/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 17 дни	20 mg веднъж дневно, 7 дни	2,1-кратно ↑
Клопидогрел 300 mg натоварване, последвано от 75 mg на 24 часа	20 mg, единична доза	2-кратно ↑
Гемфиброзил 600 mg два пъти дневно, 7 дни	80 mg, единична доза	1,9-кратно ↑
Елтромбопаг 75 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, единична доза	1,6-кратно ↑
Дарунавир 600 mg/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 7 дни	10 mg веднъж дневно, 7 дни	1,5-кратно ↑
Типранавир 500 mg/ритонавир 200 mg два пъти дневно, 11 дни	1 mg, единична доза	1,4-кратно ↑
Дронедарон 400 mg два пъти дневно	Не е наличен	1,4-кратно ↑
Итраконазол 200 mg веднъж дневно, 5 дни	10 mg, единична доза	1,4-кратно ↑**
Езетимиб 10 mg веднъж дневно, 14 дни	10 mg, веднъж дневно, 14 дни	1,2-кратно ↑**
Фозампренавир 700 mg/ритонавир 100 mg два пъти дневно, 8 дни	10 mg, единична доза	↔
Алеглитазар 0,3 mg, 7 дни	40 mg, 7 дни	↔
Силимарин 140mg три пъти дневно, 5 дни	10 mg, единична доза	↔
Фенофибрат 67 mg три пъти дневно, 7 дни	10 mg, 7 дни	↔
Рифампин 450 mg веднъж дневно, 7 дни	20 mg, единична доза	↔
Кетоконазол 200 mg два пъти дневно, 7 дни	80 mg, единична доза	↔
Флуконазол 200 mg веднъж дневно, 11 дни	80 mg, единична доза	↔
Еритромицин 500 mg 4 пъти дневно, 7 дни	80 mg, единична доза	20% ↓



Байкалин 50 mg три пъти дневно, 14 дни	20 mg, единична доза	47% ↓
--	----------------------------	-------

\*Данните, представени като х-кратна промяна, представляват просто съотношение между едновременното приложение и самостоятелното приложение на розувастатин. Данните, дадени като % промяна представляват % разлика отнасяща се към самостоятелната употреба на розувастатин. Увеличението е показано като “↑”, липсата на промяна като “↔”, намалението като “↓”.

\*\*Няколко проучвания за взаимодействие са проведени при различни дозировки на розувастатин, като таблицата показва най-значимото съотношение

#### Ефект на розувастатин върху едновременно прилаганите лекарствени продукти

**Антагонисти на витамин К:** Подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, започването на лечението или възходящо титриране на дозата на розувастатин при пациенти, лекувани едновременно с антагонисти на витамин К (напр. варфарин или друг кумаринов антикоагулант) може да доведе до повишение на INR (Международно Нормализирано Съотношение). Прекъсването на лечението или низходящото титриране на дозата на розувастатин може да доведе до намаление на INR. При такива случаи е желателно подходящо мониториране на INR.

**Перорални контрацептиви/хормонозаместителна терапия (HRT):** Едновременният прием на розувастатин и перорален контрацептив води до повишаване на AUC на етинилестрадиол и норгестрел съответно с 26% и 34%. Тези повишени плазмени концентрации трябва да се имат пред вид, когато се определя дозировката на пероралните контрацептиви. Няма фармакокинетични данни за пациенти, приемащи едновременно розувастатин и HRT, поради което възникването на подобен ефект не може да се изключи. Комбинацията, обаче, е била широко употребявана при жени в клинични изпитвания и е била понесена добре.

#### Други лекарствени продукти:

**Дигоксин:** Въз основа на данните от специфични проучвания за лекарствени взаимодействия, не се очаква клинично значимо взаимодействие с дигоксин.

**Фузидова киселина:** Не са провеждани проучвания за взаимодействие с розувастатин и фузидова киселина. Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да бъде увеличен при едновременно системно приложение на фузидова киселина със статини. Механизмът на това взаимодействие (дали е фармакодинамично или фармакокинетично, или и двете) все още не е известен. Съобщават се случаи на рабдомиолиза (включително смъртни случаи) при пациенти, приемащи едновременно тези лекарства.

Ако е необходимо системно приложение на фузидова киселина, лечението с розувастатин трябва да се прекрати по време на лечението с фузидова киселина. Вижте също точка 4.4.

#### Свързани със съставката амлодипин:

##### Ефекти на други лекарствени продукти върху амлодипин:

**CYP3A4 инхибитори:** Едновременната употреба на амлодипин със силни или умерени инхибитори на CYP3A4 (протеазни инхибитори, азолови антимиотици, макролиди като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да предизвика значимо повишение на експозицията на амлодипин, което да доведе до повишен риск от хипотония. Тези фармакокинетични вариации могат да доведат до по-силно изразени клинични симптоми при пациенти в старческа възраст. Затова може да се наложи клиничен контрол и коригиране на дозата.

**CYP3A4 индуктори:** При едновременно приложение на известни индуктори на CYP3A4 плазмените концентрации на амлодипин може да варират. Ето защо, артериалното налягане



трябва да се наблюдава и да се обмисля адаптиране на дозата както по време на съпътстващото лечение, така и след него, особено със силни индуктори на CYP3A4 (напр. рифампицин, жълт кантарион).

Приложението на амлодипин заедно с грейпфрут или със сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти бионаличността може да се увеличи, което да засили антихипертензивното действие.

*Дантролен (инфузия):* При животни са наблюдавани летална камерна фибрилация и сърдечносъдов колапс, вследствие на хиперкалиемия след приложение на верапамил и дантролен интравенозно. Поради риска от хиперкалиемия се препоръчва едновременното приложение на калциеви антагонисти като амлодипин да се избягва при пациенти податливи към злокачествена хипертермия и по време на овладяването на злокачествена хипертермия.

#### Ефекти на амлодипин върху други лекарствени продукти

Ефектите на понижаване на кръвното налягане на амлодипин са адитивни към ефектите на понижаване на кръвното налягане на други лекарствени продукти с антихипертензивно действие.

*Такролимус:* Съществува риск от повишени нива на такролимус в кръвта при едновременно приложение с амлодипин, но фармакокинетичният механизъм на това взаимодействие не е напълно изяснен. За да се избегне токсичността на такролимус, приложението на амлодипин при пациенти лекувани с такролимус трябва да се извършва при наблюдаване на нивата на такролимус в кръвта и дозата на такролимус да се коригира при необходимост.

*Механистичен таргет на рапамицин (mTOR) инхибитори:* mTOR инхибиторите като сиролимус, темсиролимус и еверолимус са CYP3A субстрати. Амлодипин е слаб CYP3A инхибитор. При едновременна употреба на mTOR инхибитори, амлодипин може да повиши експозицията на mTOR инхибиторите.

*Циклоспорин:* Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия с циклоспорин и амлодипин при здрави доброволци или други популации с изключение на пациенти с бъбречна трансплантация, при които са наблюдавани променливи повишения на най-ниските концентрации (средно 0%-40%) на циклоспорин. Необходимо е да се проследяват нивата на циклоспорин при пациенти с бъбречна трансплантация, лекувани с амлодипин и дозите на циклоспорин да се понижават при необходимост.

*Симвастатин:* Едновременното приложение на многократни дози от 10 mg амлодипин и 80 mg симвастатин води до повишаване на експозицията на симвастатин със 77% в сравнение със самостоятелното приложение на симвастатин. Дозата на симвастатин трябва да се ограничи до 20 mg на ден при пациенти, провеждащи лечение с амлодипин.

При клинични проучвания за взаимодействия, амлодипин не показва въздействие върху фармакокинетиката на аторвастатин, дигоксин или варфарин.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Тинтарос АМ е противопоказан за употреба по време на бременност и кърмене (вж. точка 4.3).

##### Бременност

Жените с детероден потенциал трябва да прилагат подходящи контрацептивни мерки. Тъй като холестеролът и другите продукти от биосинтеза на холестерола са важни за развитието на плода, потенциалният риск от инхибиране на HMG-CoA редуктазата преснишава ползата от лечението по време на бременност. Проучванията при животни предоставят ограничени данни за репродуктивната токсичност на розувастатин, докато при високи дози амлодипин се наблюдава репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Ако пациентка забременее



по време на лечението с този лекарствен продукт, лечението трябва незабавно да се преустанови.

#### Кърмене

Тинтарос АМ е противопоказан за употреба по време на кърмене.

Розувастатин се екскретира в млякото на плъхове. Няма данни за екскрецията му в човешка кърма (вж. точка 4.3).

Амлодипин се екскретира в кърмата при хора. Пропорцията на майчината доза приемана от кърмачето, е установена в границите на 3 -7%, максимум 15%. Ефектът на амлодипин върху кърмачетата не е известен.

#### Фертилитет

Обратими биохимични промени в главичката на сперматозоида се съобщават при някои пациенти лекувани с калциеви антагонисти. Клиничните данни са недостатъчни по отношение на потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета. В едно проучване върху плъхове са установени нежелани ефекти върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Тинтарос АМ може да повлияе в малка или в умерена степен способността за шофиране и работа с машини.

Не са провеждани проучвания за установяване на ефекта на розувастатин върху способността за шофиране и работата с машини. Все пак, като се имат предвид фармакодинамичните му свойства, е слабо вероятно розувастатин да засегне и тези способности. При шофиране или работа с машини трябва да се има пред вид, че по време на лечението може да възникне замайване.

Амлодипин може да повлияе в малка или в умерена степен способността за шофиране и работата с машини. Ако пациентите, приемащи амлодипин получат замайване, главоболие, умора или гадене, способността за реагиране може да бъде нарушена. Препоръчва се повишено внимание.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Свързани със съставката розувастатин:

Нежеланите реакции наблюдавани при употреба на розувастатин, са обикновено леки и преходни. При контролирани клинични изпитвания по-малко от 4% от пациентите лекувани с розувастатин са отпаднали от участие поради поява на нежелани реакции.

#### Свързани със съставката амлодипин:

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечение с амлодипин са сънливост, замаяност, главоболие, палпитации, зачервяване, коремна болка, гадене, подуване на глезените, едем и умора.

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Следната таблица представя нежеланите реакции, наблюдавани или съобщавани по време на лечение с розувастатин или амлодипин. Нежеланите реакции са класифицирани по честота както следва:

- Много чести ( $\geq 1/10$ )
- Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ )

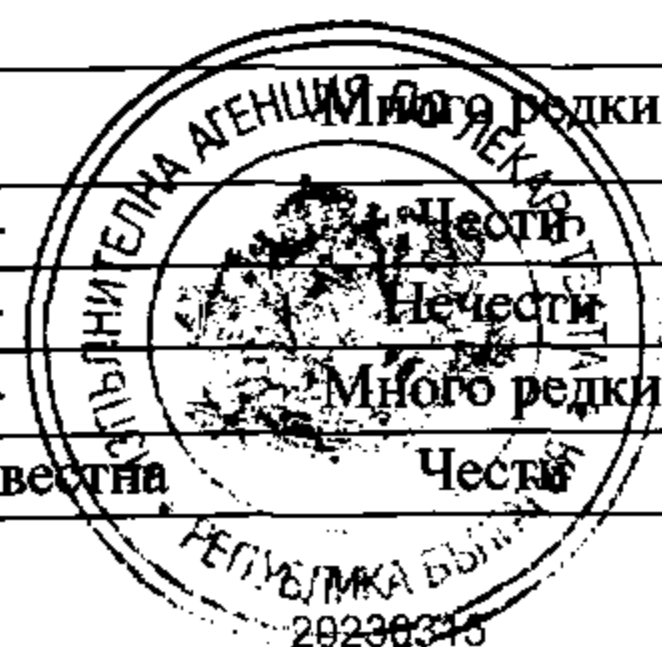




- Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ )
- Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ )
- Много редки ( $< 1/10\ 000$ )
- С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

**Таблица 2.** Нежелани реакции въз основа на данни от клинични проучвания и постмаркетинговия опит

MedDRA системо-органични класове	Нежелани реакции	Честота	
		Розувастатин	Амлодипин
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкоцитопения, тромбоцитопения	-	Много редки
	Тромбоцитопения	Редки	-
Нарушения на имунната система	Алергични реакции	-	Много редки
	Реакции на свръхчувствителност включително ангиоедем	Редки	-
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия	-	Много редки
Нарушения на ендокринната система	Захарен диабет <sup>1</sup>	Чести	-
Психични нарушения	Депресия	С неизвестна честота	Нечести
	Промени в настроението (включително безпокойство), безсъние	-	Нечести
	Обърканост	-	Редки
Нарушения на нервната система	Замаяност, главоболие (особено в началото на лечението с амлодипин)	Чести	Чести
	Сънливост	-	Чести
	Тремор, дисгеузия, синкоп, хипоестезия, парестезия	-	Нечести
	Хипертония	-	Много редки
	Периферна невропатия	С неизвестна честота	Много редки
	Полиневропатия, загуба на паметта	Много редки	-
	Нарушения на съня (включително безсъние и кошмари), миастения гравис	С неизвестна честота	-
	Нарушения на очите	Визуални нарушения (включително диплопия)	-
	Очна миастения	С неизвестна честота	
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус	-	Нечести
Сърдечни нарушения	Палпитации	-	Чести
	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	-	Нечести
	Инфаркт на миокарда	-	Много редки
Съдови нарушения	Зачервяване	-	Чести
	Хипотония	-	Нечести
	Васкулит	-	Много редки
Респираторни, гръдни	Диспнея	С неизвестна честота	Чести



и медиастинални нарушения		честота	
	Ринит	-	Нечести
	Кашлица	С неизвестна честота	Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Промени в чревната перисталтика (включително диария и запек)	-	Чести
	Повръщане		Нечести
	Коремна болка	Чести	Чести
	Гадене	Чести	Чести
	Диспепсия,	-	Чести
	Сухота в устата	-	Нечести
	Гастрит, гингивална хиперплазия	-	Много редки
	Запек	Чести	-
	Панкреатит	Редки	Много редки
	Диария	С неизвестна честота	-
Хепатобилиарни нарушения	Хепатит	Много редки	Много редки
	Жълтеница	Много редки	Много редки
	Повишени чернодробни трансаминази	Редки	
	Повишени стойности на чернодробните ензими <sup>2</sup>		Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция	-	Нечести
	Пурпура, промяна в цвета на кожата, хиперхидроза, екзантема	-	Нечести
	Ангиоедем, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит, оток на Квинке, фоточувствителност	-	Много редки
	Обрив, пруритус, уртикария	Нечести	Нечести
	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)	С неизвестна честота	
	Синдром на Стивънс-Джонсън	С неизвестна честота	Много редки
	Токсична епидермална некролиза	-	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителна тъкан	Оток на глезените	-	Чести
	Болки в гърба	-	Нечести
	Мускулни крампи	-	Чести
	Миалгия	Чести	Нечести
	Миопатия (включително миозит)	Редки	-
	Рабдомиолиза	Редки	-
	Артралгия	Много редки	Нечести
	Имуномедирана некротизираща миопатия	С неизвестна честота	-
	Нарушения на сухожилията, понякога усложнени с руптура	С неизвестна честота	-
	Лупус-подобен синдром	Редки	
	Скъсване на мускул	Редки	
Нарушения на бъбреците и	Микционни нарушения, ноктурия, повишена честота на уриниране	-	Нечести



пикочните пътища	Хематурия	Много редки	-
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Импотентност	-	Нечести
	Гинекомастия	Много редки	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Чести	Чести
	Умора	-	Чести
	Оток	С неизвестна честота	Много чести
	Болка в областта на гърдите, болка, общо неразположение	-	Нечести
Изследвания	Повишение на теллото, понижени на теллото	-	Нечести

<sup>1</sup> Честотата ще зависи от наличието или отсъствието на рискови фактори (кръвна глюкоза на гладно  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, повишени триглицериди, анамнеза за хипертония).

<sup>2</sup> Предимно вследствие на холестаза

Съобщава се за изолирани случаи на екстрапирамиден синдром при лечение с амлодипин.

Както и при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, честотата на нежеланите лекарствени реакции свързани с розувастатин е дозозависима.

#### Описание на избрани нежелани реакции

**Ефекти върху бъбреците:** При пациенти, лекувани с розувастатин, е наблюдавана протеинурия, установена при изследване с тест-лентички и която е предимно с тубулен произход. В определени моменти от лечението при  $<1\%$  от пациентите на 10 mg и 20 mg и при приблизително 3% от пациентите лекувани с 40 mg, са наблюдавани промени в изследванията за протеин в урината от отрицателен резултат или следи до ++ или повече. Незначително отклонение в посока от отрицателен резултат или следи към + е наблюдавано при доза 20 mg. В повечето случаи протеинурията намалява или отзвучава спонтанно в процеса на лечението. От прегледа на данните при клиничните опити и постмаркетинговите проучвания, досега не е установена причинна връзка между протеинурията и остро или прогресивно бъбречно заболяване.

При пациенти лекувани с розувастатин, е наблюдавана хематурия, но данните от клиничните изпитвания показват, че честотата ѝ е ниска.

**Ефекти върху скелетната мускулатура:** Ефекти върху скелетната мускулатура, напр. миалгия, миопатия (включително миозит) и рядко, рабдомиолиза със и без остра бъбречна недостатъчност, са съобщавани за пациенти, лекувани с розувастатин, след прилагане на всички дози, особено при дози  $>20$  mg.

Дозозависимо увеличение на нивата на СК е наблюдавано при пациенти, приемащи розувастатин. Повечето случаи са били леки, асимптоматични и преходни. Ако нивото на СК се повиши ( $>5$ xULN), лечението трябва да се преустанови (вж. точка 4.4).

**Ефекти върху черния дроб:** Подобно на други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, дозозависимо увеличение на трансаминазите е наблюдавано при малък брой пациенти, приемащи розувастатин; повечето случаи са били леки, асимптоматични и преходни.

Следните нежелани събития са съобщавани при някои статини:

- сексуална дисфункция
- изолирани случаи на интерстициална белодробна болест, особено при дълготрайно лечение (вж. точка 4.4)

Докладваната честота на рабдомиолиза, сериозни бъбречни и чернодробни събития (предимно увеличени чернодробни трансаминази) е по-висока при дозата от 40 mg.



### 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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## **4.9 Предозиране**

### Симптоми

Наличните данни сочат, че силното предозиране с амлодипин може да доведе до прекомерна периферна вазодилатация и възможно до рефлкторна тахикардия. Съобщава се за изразена и възможно продължителна системна хипотония, включително и до шок с фатален изход.

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

### Лечение

При предозиране, лечението с Тинтарос АМ трябва да се преустанови и да се проведе поддържащо и симптоматично лечение. Необходимо е да се проследяват чернодробната функция и нивата на СК.

Клинично значимата хипотония вследствие на предозиране са амлодипин изисква активно поддържане на сърдечносъдовата система, включително проследяване на сърдечната и респираторна функция, повдигане на крайниците и повишено внимание към обема на циркулиращата течност и отделянето на урина.

Използването на вазоконстриктор може да бъде от полза за възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане, при условие, че няма противопоказания за неговата употреба. Употребата на калциев глюконат интравенозно може да бъде от полза за преодоляване на ефекта от блокадата на калциевите канали.

Стомашната промивка може да е ефикасна в някои случаи. При здрави доброволци е установено, че използването на активен въглен до 2 часа след приложение на 10 mg амлодипин намалява скоростта на абсорбция на амлодипин.

Тъй като амлодипин се свързва във висока степен с плазмените протеини, диализата едва ли ще бъде от полза. Хемодиализата на розувастатин вероятно няма да бъде от полза.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Липидомодифициращи средства, комбинации, АТС код: С10ВХ09.

### Механизъм на действие

#### Свързан със съставката розувастатин:

Розувастатин е селективен и конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, скоростограничаващият ензим, който превръща 3-хидрокси-3-метилглутарил коензим А в





мевалонат, прекурсор на холестерола. Основното място на действие на розувастатин е черният дроб – органът, в който се извършва намаляване нивото на холестерола.

Розувастатин увеличава броя на чернодробните LDL рецептори върху клетъчната повърхност, като засилва поемането и катаболизма на LDL и инхибира чернодробната синтеза на VLDL. По този начин розувастатин намалява общия брой на VLDL и LDL частиците.

#### Свързан със съставката амлодипин

Амлодипин е инхибитор на инфлукса на калциеви йони от дихидропиридиновата група (бавен блокер на калциевите канали или калциев антагонист) и потиска трансмембрания инфлукс на калциеви йони в сърдечната и съдова гладка мускулатура.

Механизмът на антихипертензивното действие се дължи на директен релаксиращ ефект върху съдовата гладка мускулатура. Точният механизъм, по който амлодипин оказва антиангинозен ефект, не е напълно уточнен, но амлодипин вероятно намалява общо тежестта на исхемичните пристъпи чрез следните два механизма:

1. Амлодипин дилатира периферните артериоли и така намалява общото периферно съпротивление (следнатоварването на сърцето), срещу което работи сърцето. Тъй като сърдечната честота остава стабилна, това разтоварване на сърцето намалява консумацията на енергия в сърдечния мускул и кислородните потребности.
2. Механизмът на действие на амлодипин вероятно включва също и дилатация на основните коронарни артерии и коронарните артериоли както в нормалните, така и в исхемичните участъци. Това дилатиране повишава подаването на кислород към миокарда при пациенти със спазъм на коронарните артерии (ангина на Принцметал).

При пациенти с хипертония, дозировката веднъж дневно води до клинично значимо понижение на артериалното налягане както в легнало, така и в изправено положение през 24-часовия интервал. Поради бавното настъпване на действието, острата хипотония не е характерна за приложението на амлодипин.

При пациенти със стенокардия, приложението на амлодипин веднъж дневно увеличава общото време за физическо натоварване, времето до начало на стенокардния пристъп и времето до потискане на ST сегмента с 1 mm и намалява както честотата на стенокардните пристъпи, така и нуждата от консумация на таблетки глицерилтринитрат.

Амлодипин не води до нежелани метаболитни ефекти или промяна в плазмените липиди и е подходящ за употреба при пациенти с астма, диабет и подагра.

#### Фармакодинамични ефекти

##### Свързани със съставката розувастатин:

Розувастатин понижава повишения LDL-холестерол, общия холестерол и триглицеридите и повишава HDL-холестерола. Той също понижава ApoB, неHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG и увеличава ApoA-I (вж. Таблица 3). Розувастатин също понижава и съотношенията LDL-C/HDL-C, общ C/HDL-C и неHDL-C/HDL-C и ApoB/ApoA-I.

Таблица 3. Отговор към дозата при пациенти с първична хиперхолестеролемия (тип IIa и IIb) (коригирана средна процентна промяна спрямо изходната стойност)

Доза	Брой (N)	LDL-C	Общ-С	HDL-C	TG	неHDL-C
Плацебо	13	-7	-5	3	-3	-7
5	17	-45	-33	13	-35	-44



10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Терапевтичен ефект се наблюдава до 1 седмица от началото на лечението, а 90% от максималния отговор се постига до 2 седмици. Максималният отговор обикновено се постига към 4-та седмица и се поддържа след това.

### Клинична ефикасност и безопасност

#### Свързани със съставката розувастатин:

Розувастатин е ефективен при възрастни страдащи от хиперхолестеролемия, със или без хипертриглицеридемия, независимо от расова принадлежност, пол или възраст, и при специални популации, като пациенти с диабет или с фамилна хиперхолестеролемия.

Обобщените данни от III фаза на клинични проучвания показват, че розувастатин е ефективен при лечение на голяма част от пациентите с тип IIa и IIb хиперхолестеролемия (средна изходна стойност на LDL-C около 4,8 mmol/l), според определените от Европейската общност по атеросклероза прицелни стойности (EAS; 1998). Около 80% от пациентите, лекувани с 10 mg, са достигнали прицелните стойности за нивата на LDL-C (<3 mmol/l) според EAS.

В едно мащабно проучване с форсирано титриране на дозата, 435 пациенти с хетерозиготна фамилна хиперхолестеролемия са лекувани с розувастатин в дози от 20 mg до 80 mg. Всички дозировки показват положителен резултат върху липидните показатели. След достигане на дневна доза от 40 mg (12-седмично лечение), LDL-холестерол се понижава с 53%. 33% от пациентите достигат стойностите на LDL-холестерол (<3 mmol/l) според EAS.

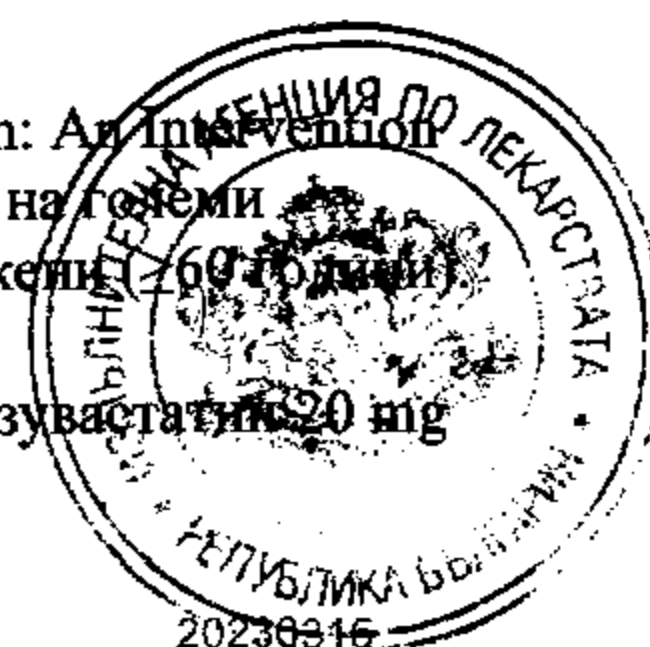
В едно открито проучване с форсирано титриране на дозата при 42 пациенти (включително 8 педиатрични пациенти) с хомозиготна фамилна хиперхолестеролемия е оценен отговора към розувастатин 20 -40 mg. В общата популация средното понижение на LDL-C е 22%.

При клинични изпитвания с ограничен брой пациенти розувастатин показва адитивна ефективност при намаляване на триглицеридите, когато е приеман в комбинация с фенофибрат и увеличаване на нивото на HDL-C, когато е приемат в комбинация с ниацин (вж. точка 4.4).

В едно многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване (METEOR), 984 пациенти на възраст между 45 и 70 години и с нисък риск за исхемична болест на сърцето (дефинирано като риск по Framingham <10% за 10 години) и със среден LDL-C от 4,0 mmol/l (154,5 mg/dl), но със субклинична атеросклероза, установена чрез измерване дебелината на каротидната интима медия (Carotid Intima Media Thickness, CIMT), са рандомизирани на 40 mg розувастатин веднъж път дневно или на плацебо за 2 години. Розувастатин е забавил значително степента на прогресия на максималната CIMT в 12 участъка на каротидната артерия в сравнение с плацебо, с -0,0145 mm/година (95% CI -0,0196; -0,0093; p<0,0001). Промяната спрямо изходното ниво е била -0,0014 mm/година (-0.12%/година (незначително) за групата на розувастатин в сравнение с прогресия от 0.0131 mm/година (1,12%/година (p<0,0001) за плацебо групата. При все това не е доказана пряка взаимовръзка между намалението на CIMT и понижението на риска от сърдечносъдови събития. Проучваната в METEOR популация е с нисък риск за исхемична болест на сърцето и не е представителна за прицелната популация на розувастатин 40 mg. Дозировката от 40 mg трябва да се предписва само при пациенти с тежка хиперхолестеролемия с висок сърдечносъдов риск (вж.точка 4.2).

В проучването JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) е оценен ефектът на розувастатин върху появата на големи атеросклеротични сърдечносъдови събития при 17 802 мъже (≥50 години) и жени (≥60 години).

Участниците в проучването са рандомизирани на плацебо (n=8 901) или на розувастатин 20 mg веднъж дневно (n=8 901) и са проследявани за среден период от 2 години.



Концентрацията на LDL-холестерола е намалена с 45% ( $p < 0,001$ ) в групата на розувастатин в сравнение с групата на плацебо.

При post-hoc анализ на високорискова подгрупа от лица с изходна стойност за риска по Framingham  $>20\%$  (1 558 лица) е установено значимо понижение в комбинираните крайни точки за сърдечносъдова смърт, инсулт и инфаркт на миокарда ( $p=0,028$ ) при лечението с розувастатин спрямо плацебо. Намаляването на абсолютния риск в честотата на събитията за 1 000 пациентогодини е 8,8. Общата смъртност остава непроменена в тази високорискова група ( $p=0,193$ ). При post-hoc анализ на високорискова подгрупа от лица (общо 9 302 лица) с изходна стойност на риска по SCORE  $\geq 5\%$  (екстраполирана така, че да включва участници над 65 години) е установено значимо понижение в комбинираните крайни точки за сърдечносъдова смърт, инсулт и инфаркт на миокарда ( $p=0,0003$ ) при лечение с розувастатин спрямо плацебо. Намаляването на абсолютния риск за честотата на събитията е 5,1 за 1000 пациентогодини. Общата смъртност остава непроменена в тази високорискова група ( $p=0,076$ ).

В изпитването JUPITER 6,6% от участниците на розувастатин и 6,2% от участниците на плацебо са преустановили употребата на проучваното лекарство поради нежелано събитие. Най-честите нежелани събития, които са довели до преустановяване на лечението са: миалгия (0,3% розувастатин, 0,2% плацебо), абдоминална болка (0,03% розувастатин, 0,02% плацебо) и обрив (0,02% розувастатин, 0,03% плацебо). Най-честите нежелани събития, с честота по-голяма или равна на тази при плацебо, са инфекция на пикочните пътища (8,7% розувастатин, 8,6% плацебо), назофарингит (7,6% розувастатин, 7,2% плацебо), болка в гърба (7,6% розувастатин, 6,9% плацебо) и миалгия (7,6% розувастатин, 6,6% плацебо).

#### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за представяне на резултатите от проучванията с Тинтарос АМ при всички подгрупи от педиатричната популация по одобреното показание (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция, разпределение

#### Свързани с Тинтарос АМ:

Скоростта и степента на абсорбция на Тинтарос АМ е еквивалентна на бионаличността на розувастатин и амлодипин когато се прилагат като отделни таблетки. В едно фармакокинетично проучване, едновременно приложеният 10 mg амлодипин води до повишение в  $C_{max}$  и AUC на розувастатин приблизително 1.2 и 1.1 пъти.

#### Свързани със съставката а розувастатин

Максимални плазмени концентрации на розувастатин се достигат приблизително 5 часа след перорално приложение. Абсолютната бионаличност е приблизително 20%. Розувастатин се поема екстензивно от черния дроб, който е първичното място за синтез на холестерола и отделяне на LDL-C. Обемът на разпределение на розувастатин е около 134 l. Приблизително 90% от розувастатин се свързва с плазмените протеини, главно с албумин.

#### Свързани със съставката амлодипин

След перорално приложение на терапевтични дози, амлодипин се абсорбира добре с максимални концентрации в кръвта между 6-12 часа след приемане на дозата. Абсолютната бионаличност се определя между 64 и 80%. Обемът на разпределение е около 21 l. *In vitro* проучвания показват, че около 97.5% от циркулиращия амлодипин се свързва с плазмените протеини. Бионаличността на амлодипин не се повлиява от приема на храна.

### Биотрансформация, елиминиране



#### Свързани със съставката розувастатин:

Метаболизмът на розувастатин е ограничен (около 10%). *In vitro* проучвания на метаболизма с използване на човешки хепатоцити показват, че розувастатин е слаб субстрат за цитохром P450-обусловения метаболизъм. CYP2C9 е основният изоензим, който участва в метаболизма на розувастатин, а 2C19, 3A4 и 2D6 участват в по-малка степен. Основните метаболити са N-дезметил и лактон. N-дезметил е около 50% по-слабо активен в сравнение с розувастатин, докато лактонната форма се счита за клинично неактивна. На розувастатин се дължи повече от 90% от инхибиторното действие върху HMG-CoA редуктазата. Приблизително 90% от дозата розувастатин се екскретира непроменена чрез фецеса (състояща се от абсорбирано и неабсорбирано активно вещество), а останалата част се екскретира с урината. Около 5% се екскретира в непроменен вид в урината. Плазменият елиминационен полуживот е около 19 часа. Елиминационният полуживот не се увеличава при по-високи дози. Геометрично средният плазмен клирънс е приблизително 50 литра на час (коефициент на вариабилност 21,7%). Както при други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, чернодробното поемане на розувастатин включва мембранный транспортер OATP-C. Този транспортер е важен за чернодробното елиминиране на розувастатин.

#### Свързани със съставката амлодипин:

Терминалният плазмен елиминационен полуживот е около 35-50 часа и е в съответствие с дозировка веднъж дневно. Амлодипин екстензивно се метаболизира в черния дроб до неактивни метаболити, като 10% от изходното вещество и 60% от метаболитите се екскретират чрез урината.

#### Линейност/нелинейност

Системната експозиция на розувастатин се увеличава пропорционално на приеманата доза. Няма промяна във фармакокинетичните параметри при многократно дозиране.

#### Специални популации:

##### *Възраст и пол*

Не са наблюдавани клинично значими ефекти на възрастта и пола върху фармакокинетиката на розувастатин при възрастни.

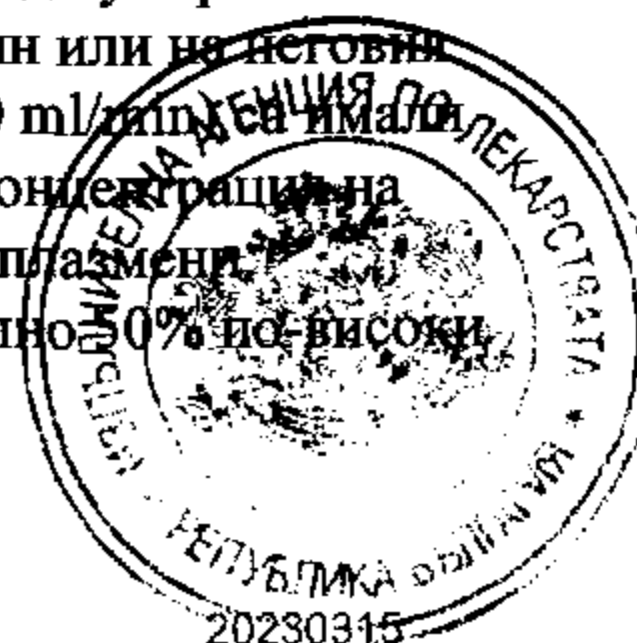
Времето за достигане на максимални плазмени концентрации на амлодипин е сходно при пациенти в старческа възраст и по-млади лица. Клирънсът на амлодипин има тенденция към намаляване, което води до повишаване на стойностите на AUC и до удължаване на елиминационния полуживот при пациенти в старческа възраст. Повишените стойности на AUC и удълженият елиминационен полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са били според очакваното за проучваната пациентска възрастова група.

##### *Раса*

Фармакокинетичните проучвания показват, че при азиатци (японци, китайци, филипинци, виетнамци и корейци) се наблюдава двукратно повишение на медианите на AUC и C<sub>max</sub> в сравнение с индивидите от европейската раса; индийците с азиатски произход показват приблизително 1,3-кратно повишение на медианите на AUC и C<sub>max</sub>. Един популационен фармакокинетичен анализ показва, че между индивидите от европейската и от черната раса няма клинично значими различия.

##### *Бъбречно увреждане:*

В проучване при индивиди с различна степен на бъбречно увреждане, лекото до умерено бъбречно заболяване не е повлияло плазмените концентрации на розувастатин или на неговия метаболит N-дезметил. Лицата с тежко увреждане (креатининов клирънс <30 ml/min) са имали трикратно увеличение на плазмената концентрация и девет пъти по-висока концентрация на метаболита N-дезметил в сравнение със здравите доброволци. Равновесните плазмени концентрации на розувастатин при пациенти на хемодиализа са приблизително 50% по-високи в сравнение с тези при здрави доброволци.





### *Чернодробно увреждане*

В проучване при индивиди с различна степен на чернодробно увреждане не са получени доказателства за повишена експозиция на розувастатин при участници със скор 7 или по-нисък по скалата на Child-Pugh. При двама участника с тежко чернодробно увреждане (скор 8 и 9 по скалата на Child-Pugh) обаче, системната експозиция е увеличена най-малко два пъти в сравнение с участниците с по-нисък скор по скалата на Child-Pugh. Липсва опит при пациенти със скор над 9 по скалата на Child-Pugh.

Съществуват много ограничени клинични данни относно приложението на амлодипин при пациенти с чернодробно увреждане. Пациенти с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин, което води до удължен полуживот и увеличение на AUC с около 40 - 60%.

### *Генетични полиморфизми*

Разпределението на инхибиторите на HMG-CoA редуктазата, включително розувастатин е свързано с транспортните протеини OATP1B1 и BCRP. При пациенти с SLCO1B1 (OATP1B1) и/или ABCG2 (BCRP) генетичен полиморфизъм има риск от повишаване на експозицията на розувастатин. Отделните типове полиморфизъм SLCO1B1 с.521CC и ABCG2 с.421AA са свързани с по-висока експозиция (AUC) на розувастатин в сравнение с генотиповете SLCO1B1 с. 521TT или ABCG2 с.421CC. Това специфично генотипизиране не е установено в клиничната практика, но при пациенти, за които е известно, че имат тези типове полиморфизъм се препоръчва по-ниска дневна доза розувастатин.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

### Свързани със съставката розувастатин

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, генотоксичност и карциногенен потенциал. Специфичните изследвания за ефектите върху hERG не са оценявани. Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция близки до клиничните са следните: в изпитвания за токсичност след многократно приложение се наблюдават хистопатологични чернодробни изменения вследствие на фармакологичното действие на розувастатин при мишки, плъхове и в по-ниска степен в жлъчния мехур при кучета, но не и при маймуни. Освен това се наблюдава токсичност по отношение на тестисите на маймуни и кучета при по-високи дози. Репродуктивна токсичност при плъхове, за която се съди по намалените големина, тегло и преживяемост на малките, се наблюдава при токсични за майката дози на системна експозиция, няколко пъти над нивото на терапевтична експозиция.

### Свързани със съставката амлодипин

#### Репродуктивна токсичност

Репродуктивни проучвания при плъхове и мишки показват забавена дата на раждане, удължена продължителност на раждането и намалена преживяемост на малките при дози приблизително 50 пъти по-високи от максималната препоръчителна доза за хора на база mg/kg.

#### Увреждане на фертилитета

Не е наблюдаван ефект върху фертилитета на плъхове третирани с амлодипин (мъжките за 64 дни, а женските за 14 дни преди чифтосването) при дози до 10 mg/kg/ден (8 пъти\* повече от максималната препоръчителна доза при хора от 10 mg на база mg/m<sup>2</sup>). В друго проучване с плъхове, в което мъжките плъхове са били третирани с амлодипин безилат за 30 дни в доза сравнима с дозата при хора на база mg/kg, са установени намалени нива на фоликулостимулиращ хормон и тестостерон в плазмата, както и понижена гъстота на спермата и намален брой зрели сперматозоиди и Сертолиевы клетки.

#### Карциногенеза, мутагенеза



Плъхове и мишки третирани с амлодипин в храната в продължение на две години, при концентрации изчислени да осигуряват дозови нива от 0,5, 1.25 и 2.5 mg/kg/ден, не са показали данни за карциногенност. Най-високата доза (за мишки подобна, а за плъхове два\* пъти максималната препоръчвана клинична доза от 10 mg на база mg/m<sup>2</sup>) е била близо до максималната толерирана доза за мишки, но не за плъхове.

Проучванията за мутагенност не показват свързани с лекарството ефекти на генно или хромозомно ниво.

\*На база тегло на пациента 50 kg.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

*Съдържание на капсулата:*

Царевично нишесте  
Прежелатинизирано (царевично) нишесте  
Микрокристална целулоза тип 102  
Кросповидон тип А  
Натриев стеарилфумарат

*Обвивка на капсулата:*

Желатин  
Титанов диоксид (E 171)

*Червено мастило:*

Шеллак (E 904)  
Пропиленгликол (E1520)  
Силен амониев разтвор (E 527)  
Червен железен оксид (E 172)  
Калиев хидроксид (E525)

*Зелено мастило:*

Шеллак (E 904)  
Титанов диоксид (E 171)  
Индиго кармин, алуминиев лак (E 132)  
Жълт железен оксид (E 172)  
Силен амониев разтвор (E 527)  
Пропиленгликол (E 1520)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

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



## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистер от PA-алуминий-PVC (ламинат) и алуминиено покривно фолио: 10, 28, 30 и 100 капсули в кутия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Teva B.V.  
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem  
Нидерландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Тинтарос AM 10 mg/5 mg твърди капсули - Рег. № 20200139  
Тинтарос AM 20 mg/5 mg твърди капсули - Рег. № 20200140

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

Дата на първо разрешаване: 21.08.2020 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

28.03.2023

