

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лукстанор 5 mg/10 mg филмирани таблетки
Luxtanor 5 mg/10 mg film-coated tablets

Лукстанор 10 mg/10 mg филмирани таблетки
Luxtanor 10 mg/10 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20130189/200
Разрешение №	39227-9, 05-08-2015
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лукстанор 5 mg/10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg амлодипин (*amlodipine*), като безилат, и 10 mg аторвастатин (*atorvastatin*), като калций.

Лукстанор 10 mg/10 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg амлодипин (*amlodipine*), като безилат, и 10 mg аторвастатин (*atorvastatin*), като калций.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Лукстанор 5 mg/10 mg филмирани таблетки

Бели, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с размер 4,2 mm x 8,2 mm, с маркировка АА от едната страна.

Лукстанор 10 mg/10 mg филмирани таблетки

Сини, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с размер 4,2 mm x 8,2 mm, с маркировка АА1 от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лукстанор е показан за профилактика на сърдечно-съдови събития при пациенти с хипертония, които имат три съпътстващи сърдечно-съдови рискови фактори, нормални до слабо повишени стойности на холестерол, клинично неизявена исхемична болест на сърцето, при които се счита, че комбинираната употреба на амлодипин и ниска доза на аторвастатин е подходящо съгласно настоящите ръководства за лечение (вж. точка 5.1).

Лукстанор трябва да се използва, когато отговорът към диетата и други нефармакологични мерки е неадекватен.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Обичайната начална доза е 5 mg/10 mg амлодипин/аторвастатин еднократно дневно.



Ако е установено, че пациентът се нуждае от по-добър контрол на артериалното налягане, може да се прилага амлодипин/аторвастатин 10 mg/10 mg еднократно дневно.

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

Комбинацията между Лукстанор и фибрати трябва да се избягва (вж. точки 4.4 и 4.5).

Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с нарушена бъбречна функция не се изисква коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Пациенти с чернодробно увреждане

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

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на амлодипин/аторвастатин не са установени при деца и юноши. Следователно, използването на Лукстанор не се препоръчва при тези популации.

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо да се коригира дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Употреба в комбинация с други лекарствени продукти:

При едновременна употреба с циклоспорин, максималната доза аторвастатин е 10 mg (вж. точка 4.5).

Начин на приложение

Лукстанор се прилага перорално.

Дозите могат да се приемат по всяко време на деня с или без храна.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към дихидропиридины, към активните вещества амлодипин и аторвастатин или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Активно чернодробно заболяване или необяснимо персистиращо повишение на серумните трансаминази надвишаващо 3 пъти горната граница на нормата.
- Тежка хипотония.
- Шок (включително кардиогенен шок).
- Обструкция на изходящия тракт на лявата камера (напр. високостепенна аортна стеноза).
- Хемодинамично нестабилна сърдечна недостатъчност след остър инфаркт на миокарда.
- Бременност и кърмене и при жени в детородна възраст, които не използват подходящи контрацептивни мерки (вж. точка 4.6).
- Едновременна употреба с итраконазол, кетоконазол и телитромицин (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Чернодробни ефекти

Чернодробната функция трябва да се изследва преди започване на лечението, периодически след това и при пациенти, при които се наблюдават признаци или симптоми, характерни за чернодробно увреждане. При повишаване на стойностите на трансаминазите трябва да се извършва мониторинг до нормализиране на отклоненията.

При персистиране на повишените стойности на ALT или AST повече от 3 пъти над горната граница на нормата (ULN), лечението трябва да се преустанови.



Поради съдържанието на аторвастатин, Лукстанор трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, които консумират значителни количества алкохол, при пациенти с чернодробно увреждане и/или анамнеза за чернодробно заболяване.

Скелетно-мускулни ефекти

Както другите HMG-CoA редуктазни инхибитори, така и аторвастатин може да окаже влияние върху скелетната мускулатура и да причини миалгия, миозит и миопатия, които рядко могат да прогресират до рабдомиолиза, характеризираща се със значимо повишаване на стойностите на СРК (> 10 пъти ULN), миоглобинемия и миоглобинурия, които могат да доведат до бъбречна недостатъчност и в редки случаи могат да бъдат фатални.

При асимптоматични пациенти, лекувани със статин не се препоръчва редовен контрол на стойностите на СРК или други мускулни ензими. Въпреки това се препоръчва мониториране на СРК преди започване на лечение с всички статини при пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза и при тези с мускулни симптоми по време на лечение със статин (виж по-долу).

Преди лечението

Лукстанор трябва да се предписва с повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори за рабдомиолиза. Преди започване на лечение със статин стойностите на креатин фосфокиназата (СРК) трябва да се определят в следните ситуации:

- При пациенти в старческа възраст (възраст > 70 години), необходимостта от определянето трябва да се прецени, в зависимост от наличието на други предразполагащи фактори за рабдомиолиза;
- Бъбречно увреждане;
- Хипотиреонизъм;
- Лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни нарушения;
- Анамнеза за мускулна токсичност със статин или фибрат;
- Злоупотреба с алкохол;
- Ситуации, при които могат да се наблюдават повишени плазмени концентрации, например при взаимодействия (вж. точка 4.5) и специални популации, включително генетични субпопулации (вж. точка 5.2).

В такива случаи, трябва да се прецени съотношението полза/риск и се препоръчва клинично наблюдение.

Ако стойностите на СРК са значително повишени (> 5 пъти UDL) от изходното ниво, лечение не трябва да започва.

Определяне на креатинфосфокиназа

Креатинфосфокиназата (СРК) не трябва да се определя след усилените упражнения или при наличието на достоверни алтернативни причини за повишаване на СРК, тъй като това затруднява интерпретацията на резултатите. Ако стойностите на СРК са значително повишени над изходното ниво (> 5 пъти UDL), те трябва системно да се измерват повторно в рамките на 5 до 7 дни по-късно, за да се потвърдят резултатите. Ако се потвърди, че стойностите на СРК са повишени > 5 пъти от изходното ниво, лечение не трябва да започва.

По време на лечението

- Пациентите трябва да бъдат предупредени незабавно да съобщават за поява на необяснима мускулна болка, мускулни крампи или слабост, особено ако са придружени от неразположение или повишена температура.
- Ако по време на лечението при пациента се наблюдават такива симптоми, трябва да се определят стойностите на СРК. Лечението трябва да бъде прекратено, ако стойностите на СРК са значително повишени (> 5 пъти над ULN).



- Трябва да се прецени дали да се прекрати лечението, ако мускулните симптоми са тежко изразени и причиняват ежедневен дискомфорт, дори ако стойностите на СРК са повишени до $\leq 5 \times \text{ULN}$.
- Ако симптомите отзвучат и стойностите на СРК се възстановят до нормалните, Лукстанор може да се въведе повторно при внимателно наблюдение.
- Лечението с Лукстанор трябва да се прекрати, ако се наблюдава клинично значимо повишение на стойностите на СРК ($> 10 \times \text{ULN}$), или ако се диагностицира или подозира рабдомиолиза.

Имуномедирана некротизираща миопатия

По време на лечение с някои статини или след това в много редки случаи се съобщава за поява на имуномедирана некротизираща миопатия (IMNM). Клинично IMNM се характеризира с трайна проксимална мускулна слабост и повишена серумна креатинкиназа, които персистират, въпреки прекратяването на лечението със статин.

Съпътстваща терапия

Не се препоръчва едновременното приложение на Лукстанор с дантролен (инфузия), гемфиброзил и други фибрати.

Както с другите лекарствени продукти от клас статини, рискът от рабдомиолиза и миопатия се увеличава, когато Лукстанор се прилага едновременно с някои лекарствени продукти, като: циклоспорин, еритромицин, кларитромицин, итраконазол, кетоконазол, нефазодон, ниацин, гемфиброзил, други производни на фибриновата киселина или HIV-протеазни инхибитори (вж. точки 4.5 и 4.8.).

Лукстанор не трябва да се прилага едновременно с фузидова киселина в лекарствени форми за системно приложение или в рамките на 7 дни след спиране на лечението с фузидова киселина. При пациенти, при които употребата на системна форма на фузидова киселина се счита за необходима, лечението със статини трябва да се преустанови през целия период на лечение с фузидова киселина. При пациенти, които приемат фузидова киселина и статини в комбинация, има съобщения за рабдомиолиза (включително някои за летален изход) (вижте точка 4.5). Пациентът трябва да бъде предупреден веднага да потърси медицинска помощ, ако получи симптоми на слабост, болка или чувствителност в мускулите.

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

При изключителни обстоятелства, когато е необходимо продължително системно лечение с фузидова киселина (например за лечение на тежки инфекции), необходимостта от едновременно приложение на Лукстанор и фузидова киселина може единствено да се разгледа за всеки случай поотделно и при строго медицинско наблюдение.

Профилактика на инсулт чрез агресивно намаляване на стойностите на холестерола (SPARCL)

В post-hoc анализ на субтипове инсулти при пациенти без исхемична болест на сърцето (ИБС), които са претърпели скорошен инсулт или преходен исхемичен пристъп (ПИП) при пациенти, започнали лечение с аторвастатин 80 mg е наблюдавана по-висока честота на хеморагичен инсулт в сравнение с плацебо. Повишен риск се наблюдава практически при пациенти с анамнеза за хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт при включване в проучването. За пациенти с предшестващ хеморагичен инсулт или лакунарен инфаркт, съотношението полза/риск от аторвастатин 80 mg е неясно и потенциалният риск от хеморагичен инсулт трябва да бъде внимателно оценен преди започване на лечението (вж. точка 5.1).

Интерстициална белодробна болест

При някои статини, особено при продължително лечение в отделни случаи се наблюдава интерстициална белодробна болест (вж. точка 4.8). Признаците могат да бъдат дихателна, непродуктивна кашлица и общо влошаване на здравето (умора, загуба на тегло и повишена



температура). При съмнение за интерстициална белодробна болест терапията със статини трябва да се преустанови.

Захарен диабет

Някои данни показват, че статините като клас повишават стойностите на глюкозата в кръвта и при някои пациенти с повишен риск от бъдещ диабет, това може да доведе до хипергликемия, където е подходящо провеждане на стандартно лечение за диабет. Въпреки това обаче понижаването на съдовия риск от статините превишава по значение риска от диабет и не трябва да бъде причина за прекратяване на лечението със статини. Пациенти, изложени на риск (глюкоза на гладно 5,6-6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², повишени триглицериди, хипертония) трябва да се проследяват клинично и биохимично в съответствие с националните насоки.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействия, свързани с комбинирания лекарствен продукт

Данните от проучване за лекарствено взаимодействие с 10 mg амлодипин и 80 mg аторвастатин при здрави индивиди показват, че фармакокинетиката на амлодипин не се променя, когато лекарствата се приемат едновременно. Не се наблюдава влияние на амлодипин върху C_{max} на аторвастатин, но AUC на аторвастатин се повишава с 18% (IC90% [109-127%]) в присъствието на амлодипин.

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с фиксираната комбинация от амлодипин и аторвастатин и други лекарствени продукти, въпреки че са проведени проучвания с амлодипин и аторвастатин като самостоятелни компоненти, както е описано по-долу:

Взаимодействия свързани с амлодипин

Едновременна употреба не се препоръчва

Дантролен (инфузия)

След едновременно приложение на верапамил и дантролен интравенозно при животни се наблюдават камерно мъждене с летален изход и сърдечно-съдов колапс, свързани с хиперкалиемия. Поради риск от развитие на хиперкалиемия се препоръчва да се избягва едновременното приложение на калциеви антагонисти, като амлодипин при пациенти, чувствителни към малигна хипертермия и при лечение на злокачествена хипертермия (вж. точка 4.4).

Специално внимание при едновременна употреба

Такролимус

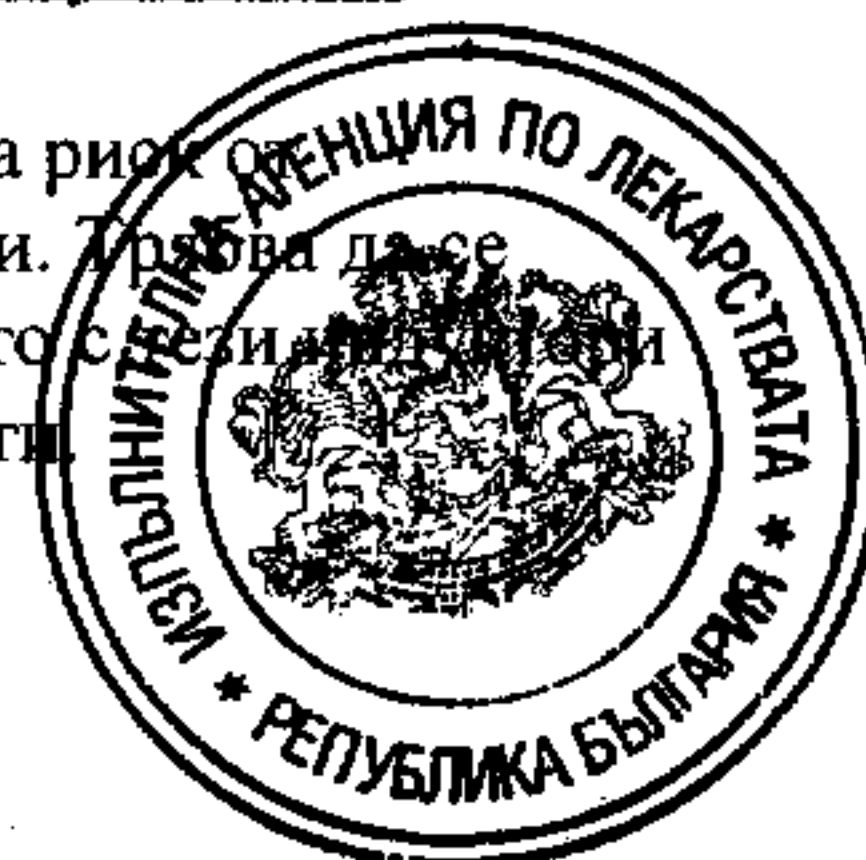
При едновременно приложение с амлодипин съществува риск от повишаване на нивата на такролимус в кръвта. За да се избегне проява на токсичност от страна на такролимус, приложението на амлодипин при пациенти, лекувани с такролимус, изисква контрол на нивата на такролимус в кръвта и корекция на дозата на такролимус, ако е необходимо.

Баклофен

Засилване на антихипертензивния ефект. При необходимост трябва да се мониторира артериалното налягане и дозата на антихипертензивния лекарствен продукт да се коригира.

Индуктори на CYP3A4 (антиконвулсанти, като карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, фосфенитоин, примидон, рифампицин)

Поради засилване на чернодробния метаболизъм от CYP3A4 индуктори, има риск от понижаване на плазмените концентрации на блокерите на калциевите канали. Трябва да се провежда клинично наблюдение. Дозата на амлодипин по време на лечението с тези индуктори трябва да се коригира и след това, ако е необходимо лечението да се прекрати.



CYP3A4 инхибитори

Едновременната употреба на амлодипин със силни или умерени CYP3A4 инхибитори (протеазни инхибитори, азолови антимикотици, макролиди, като еритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) може да доведе до значително увеличение на експозицията на амлодипин. Клиничното значение на тези РК вариации може да бъде по-силно изразено при пациенти в старческа възраст. Може да се наложи клинично наблюдение и коригиране на дозата.

Кларитромицин е инхибитор на CYP3A4. Съществува повишен риск от хипотония при пациенти, приемащи кларитромицин с амлодипин. Препоръчва се внимателно наблюдение на пациентите, при едновременно приложение на амлодипин с кларитромицин.

Комбинации, които трябва да се вземат под внимание

Алфа-1 блокери в урологията (празозин, алфузозин, доксазозин, тамсулозин, теразозин)
Повишаване на хипотензивния ефект и риск от тежка ортостатична хипотензия.

Амифостин

Усилване на хипотензивния ефект от прибавяне на нежелани ефекти.

Имипраминови антидепресанти, невролептици

Антихипертензивен ефект и увеличен 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 декомпенсирана сърдечна недостатъчност (*in vitro* негативният инотропен ефект на дихидропиридините, променлив в зависимост от продуктите, може да се добави към негативните инотропни ефекти на бета-блокерите). Наличието на бета блокер в лечението може да минимизира рефлексната симпатикова реакция, която се включва при прекомерно хемодинамично повлияване.

Кортикостероид, тетракозактид

Понижаване на антихипертензивния ефект (поради ефекта на кортикостероидите да задържат вода и натрий).

Други антихипертензивни средства

Едновременната употреба на амлодипин с друг антихипертензивен лекарствен продукт (бета-блокер, ангиотензин II блокери, диуретик или ACE инхибитор) може да засили хипотензивния ефект на амлодипин. Лечението с тринитрат, нитрати или други вазодилататори трябва да се оцени внимателно.

Силденафил

Приложението на еднократна доза от 100 mg силденафил при пациенти с есенциална хипертония не оказват ефект върху фармакокинетичните параметри на амлодипин. Когато амлодипин и силденафил се използват в комбинация, всяко средство независимо от другото оказва хипотензивен ефект.

Сок от грейпфрут

Приложението на амлодипин с грейпфрут или сок от грейпфрут не се препоръчва, тъй като при някои пациенти може да се увеличи бионаличността, което води до хипотензивен ефект.

В проучвания за взаимодействия е установено, че циметидин, аторвастатин, соли циметидина, алумен/магнезий и дигоксин не оказват влияние върху фармакокинетиката на амлодипин.



Взаимодействия, свързани с аторвастатин

Противопоказани комбинации

Итраконазол, кетоконазол

Повишен риск от нежелани лекарствени реакции (дозо-зависими), като рабдомиолиза (намален чернодробен метаболизъм на аторвастатин) (вж. точка 4.3).

Телитромицин

Повишен риск от нежелани лекарствени реакции (дозо-зависими), като рабдомиолиза (намален чернодробен метаболизъм на аторвастатин) (вж. точка 4.3).

Ефект на лекарствени продукти върху аторвастатин при едновременно приложение

Аторвастатин се метаболизира от цитохром P450 3A4 (CYP3A4) и е субстрат за транспортните протеини, например чернодробния протеин за обратен транспорт OATP1B1. Едновременното приложение на лекарствени продукти, инхибитори на CYP3A4 или на транспортните протеини може да доведе до повишени плазмени концентрации на аторвастатин и повишен риск от миопатия. Рискът може също да се увеличи при едновременно приложение на аторвастатин с други лекарствени продукти, които имат потенциал да предизвикат миопатия, като производни на фибриновата киселина и езетимиб (вж. точка 4.4).

Инхибитори на CYP3A4

Установено е, че мощните инхибитори на CYP3A4 водят до значително повишаване на концентрациите на аторвастатин (вж. таблица 1 и конкретната информация по-долу). Ако е възможно трябва да се избягва едновременното приложение на мощни CYP3A4 инхибитори (напр. циклоспорин, телитромицин, кларитромицин, делапирдин, стирипентол, кетоконазол, вориконазол, итраконазол, позаконазол и HIV протеазни инхибитори, включително ритонавир, лопинавир, атазанавир, индинавир, дарунавир и др.). В случаите, когато едновременното приложение на тези лекарствени продукти с аторвастатин не може да се избегне трябва да се разгледа възможността за прилагане на по-ниска начална и максимална дози на аторвастатин и се препоръчва подходящо клинично мониториране на пациента (вж. таблица 1).

Умерените CYP3A4 инхибитори (напр. еритромицин, дилтиазем, верапамил, нефазодон и флуконазол) могат да повишат плазмените концентрации на аторвастатин (вж. Таблица 1). При използване на еритромицин в комбинация със статини се наблюдава повишен риск от миопатия. Не са провеждани проучвания за взаимодействие, оценяващи ефекта на амиодарон или верапамил върху аторвастатин. Известно е, че амиодарон и верапамил инхибират активността на CYP3A4 и едновременното прилагане с аторвастатин може да доведе до повишена експозиция на аторвастатин. Ето защо при едновременна употреба с умерени инхибитори на CYP3A4 трябва да се прилага по-ниска максимална доза аторвастатин и се препоръчва подходящо клинично наблюдение на пациента. Препоръчва се подходящо клинично наблюдение след започване на лечение или след коригиране на дозата на инхибитора.

Индуктори на CYP3A4

Едновременното приложение на аторвастатин с индуктори на цитохром P450 3A (напр. ефавиренц, рифампин, жълт кантарион) може да доведе до променлива редукция на плазмените концентрации на аторвастатин. Поради двоен механизъм на взаимодействие на рифампин (цитохром P450 3A индукция и инхибиране на усвояването на транспортер OATP1B1 от хепатоцитите) се препоръчва едновременно приложение на аторвастатин с рифампин, тъй като прилагането на аторвастатин много след приема на рифампин е свързано със значително намаляване на плазмените концентрации на аторвастатин. Ефектът на рифампин на концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите обаче е неизвестен и ако комбинираното приложение не може да се избегне, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за ефикасност.



Инхибитори на транспортния протеин

Инхибитори на транспортните протеини (напр. циклоспорин) могат да увеличат системната експозиция на аторвастатин (вж. Таблица 1). Ефектът на инхибиране на чернодробния протеин за обратен транспорт върху концентрациите на аторвастатин в хепатоцитите е неизвестен. Ако едновременно приложение не може да се избегне, се препоръчва понижаване на дозата и клинично наблюдение за ефикасност (виж таблица 1).

Гемфиброзил/производни на фибриновата киселина

Самостоятелното приложение на фибрати понякога е свързано с мускулни събития, включително рабдомиолиза. Рискът от тези събития може да се увеличи при едновременната употреба на производни на фибриновата киселина и аторвастатин. Ако едновременното приложение не може да се избегне трябва да се използва най-ниската доза аторвастатин за постигане на терапевтичен ефект и пациентите трябва да бъдат подходящо наблюдавани (вж. точка 4.4).

Езетимиб

Самостоятелното приложение на езетимиб е свързано с мускулни събития, включително рабдомиолиза. Рискът от тези събития може да се увеличи при едновременната употреба на езетимиб и аторвастатин. На тези пациенти се препоръчва подходящо клинично мониториране.

Колестипол

Плазмените концентрации на аторвастатин и активните му метаболити са по-ниски (с около 25%), когато колестипол се прилага едновременно с аторвастатин. Ефектите върху липидите обаче са по-изразени, когато аторвастатин и колестипол се прилагат едновременно, отколкото при самостоятелното приложение на двата лекарствени продукта.

Фузидова киселина

Рискът от миопатия, включително рабдомиолиза, може да се увеличи при едновременното системно приложение на фузидова киселина със статини. Механизмът на това взаимодействие (независимо дали е фармакодинамичен, фармакокинетичен или и двете) е все още неизвестен. При пациенти, приемащи тази комбинация, има съобщения за рабдомиолиза (включително с летален изход).

Ако е необходимо системно лечение с фузидова киселина, лечението с аторвастатин трябва да се прекрати през целия период на лечение с фузидова киселина. Вижте също точка 4.4.

Ниацин

Рискът от миопатия по време на лечение с HMG-CoA редуктазни инхибитори се повишава при едновременно приложение на ниацин и в редки случаи води до рабдомиолиза с бъбречна дисфункция вследствие на миоглобурия. Затова ползата и риска от едновременното лечение трябва да се претеглят внимателно (вж. точка 4.4).

Ефект на аторвастатин върху лекарствени продукти, които се прилагат едновременно

Дигоксин

При едновременно приложение на дигоксин в многократни дози с 10 mg аторвастатин, концентрациите на дигоксин в равновесно състояние се повишават слабо. Пациентите, приемащи дигоксин, трябва да се проследяват по подходящ начин.

Перорални контрацептиви

Едновременното приложение на аторвастатин с перорални контрацептиви води до повишаване на плазмените концентрации на норетиндрон и етинилестрадиол.

Варфарин

В клинично проучване при пациенти на продължителна терапия с варфарин, едновременно приложение на аторвастатин 80 mg дневно с варфарин води до слабо намаление от около 4 секунди на протромбиновото време през първите 4 дни на дозиране, което се възстановява до нормалните стойности в рамките на 15 дни от лечението с аторвастатин. Въпреки че са



наблюдавани само много редки случаи на клинично значими взаимодействия с антикоагуланти, при пациенти, приемащи кумаринови антикоагуланти протромбиновото време трябва да се определя преди започване на терапия с аторвастатин и достатъчно често по време на ранната терапия, за да се гарантира, че няма съществена промяна в протромбиновото време. Веднъж след като се установи стабилно протромбиново време мониторирането на този показател може да става на обичайните интервали, които се препоръчват при пациенти на кумаринови антикоагуланти. Ако дозата на аторвастатин се промени или приемът се прекрати, същата процедура трябва да се повтори. При пациенти, които не приемат антикоагуланти терапията с аторвастатин не е свързана с кървене или с промени в протромбиновото време.

Таблица 1: Ефект на едновременно прилагани лекарствени продукти върху фармакокинетиката на аторвастатин.

Едновременно прилаган лекарствен продукт и дозов режим	Аторвастатин		
	Доза (mg)	Промяна на AUC ^{&}	Клинична препоръка [#]
Тирпанабир 500 mg BID/Ритонабир 200 mg BID, 8 дни (от 14 до 21 ден)	40 mg на ден 1, 10 mg на ден 20	↑ 9,4 пъти	Когато е необходимо едновременно приложение с аторвастатин не трябва да се надвишават дневни дози от 10 mg аторвастатин. На тези пациенти се препоръчва клинично мониториране
Циклоспорин 5,2 mg/kg/day, постоянна доза	10 mg OD в продължение на 28 дни	↑ 8,7 пъти	
Лопинабир 400 mg BID/Ритонабир 100 mg BID, 14 дни	20 mg OD в продължение на 4 дни	↑ 5,9 пъти	Когато е необходимо едновременно приложение с аторвастатин се препоръчва прилагане на по-ниски поддържащи дози аторвастатин. При дози аторвастатин, надвишаващи 20 mg, се препоръчва клинично мониториране на тези пациенти.
Кларитромицин 500 mg BID, 9 дни	80 mg OD в продължение на 8 дни	↑ 4,4 пъти	
Саквинабир 400 mg BID/Ритонабир 300 mg BID от ден 5-7, повишава се до 400 mg BID на ден 8), от ден 5-18, 30 min след пригане на дозата аторвастатин	40 mg OD в продължение на 4 дни	↑ 3,9 пъти	Когато е необходимо едновременно приложение с аторвастатин се препоръчва прилагане на по-ниски поддържащи дози аторвастатин. При дози аторвастатин, надвишаващи 40 mg, се препоръчва клинично мониториране на тези пациенти.
Дарунавир 300 mg BID/Ритонабир 100 mg BID, 9 дни	10 mg OD в продължение на 4 дни	↑ 3,3 пъти	
Итраконазол 200 mg OD в продължение на 4 дни	40 mg SD	↑ 3,3 пъти	



Фозампренавир 700 mg BID/Ритонавир 100 mg BID, 14 дни	10 mg OD в продължение на 4 дни	↑ 2,5 пъти	
Фозампренавир 1 400 mg BID, 14 дни	10 mg OD в продължение на 4 дни	↑ 2,3 пъти	
Нелфинавир 1 250 mg BID, 14 дни	10 mg OD в продължение на 28 дни	↑ 1,7 пъти ^	Няма специална препоръка.
Сок от грейпфрут, 240 mL OD *	40 mg, SD	↑ 37%	Не се препоръчва едновременно употреба на големи количества сок от грейпфрут и аторвастатин
Дилтиазем 240 mg OD, 28 дни	40 mg, SD	↑ 51%	На тези пациенти се препоръчва подходящо клинично мониториране след започване на лечението с дилтиазем или при коригиране на дозата
Еритромицин 500 mg QID, 7 дни	10 mg, SD	↑ 33%^	На тези пациенти се препоръчва по-ниска максимална доза и клинично мониториране.
Амлодипин 10 mg, SD	80 mg, SD	↑ 18%	Няма специална препоръка.
Циметидин 300 mg QID, 2 седмици	10 mg OD в продължение на 4 седмици	□ ↓ по- малко от 1%^	Няма специална препоръка.
Антиацидна суспензия, съдържаща магнезиев и алуминиев хидроксиди, 30 mL QID, 2 седмици	10 mg OD в продължение на 4 седмици	↓ 35%^	Няма специална препоръка.
Ефавиренц 600 mg OD, 14 дни	10 mg в продължение на 3 дни	↓ 41%	Няма специална препоръка.
Рифампин 600 mg OD, 7 дни (едновременно прилагане)	40 mg SD	↑ 30%	Ако едновременното приложение не може да се избегне, при едновременно приложение на аторвастатин с рифампин се препоръчва клинично наблюдение
Рифампин 600 mg OD, 5 дни (разделени по време доза)	40 mg SD	↓ 80%	
Гемфиброзил 600 mg BID, 7 дни	40 mg SD	↑ 35%	На тези пациенти се препоръчва по-ниска начална доза и клинично мониториране
Фенофибрат 160 mg OD, 7 дни	40 mg SD	↑ 3%	На тези пациенти се препоръчва по-ниска начална доза и клинично мониториране.

* Данните, представени като х-кратна промяна са просто съотношението между едновременното прилагане и аторвастатин монотерапия (напр. еднократно = без промяна). Данните, представени като % промяна представляват % разлика в сравнение с аторвастатин самостоятелно (т.е. 0% = без промяна).

Вижте точки 4.4 и 4.5 за клинично значение.

* Съдържа един или повече компоненти, които инхибират CYP3A4 и може да повлияе на плазмените концентрации на лекарствени продукти, метаболизиращи се от CYP3A4. Например, на чаша 240 ml сок от грейпфрут води до намаляване на AUC от 20,4% за активния ортохидроксид метаболит. Големи количества сок от грейпфрут (над 1,2 l дневно в продължение



на 5 дни) повишават AUC на аторвастатин 2,5 пъти и AUC на активния метаболит (аторвастатин и метаболити).

** Единична проба, взета 8-16 часа след дозата.

^ Обща аторвастатин еквивалентна активност.

Повишението е отбелязано с "↑", намаляването с "↓"

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

Таблица 2: Ефектът на аторвастатин върху фармакокинетиката на едновременно прилагани лекарствени продукти

Аторвастатин и дозов режим	Лекарствени продукти, които се прилагат едновременно		
	Лекарствен продукт/Доза (mg)	Промяна на AUC ^{&}	Клинична препоръка
80 mg OD в продължение на 10 дни	Дигоксин 0,25 mg OD, 20 дни	↑ 15%	Пациенти, приемащи дигоксин трябва да се мониторират подходящо.
40 mg OD в продължение на 22 дни	Перорален контрацептив OD, 2 месеца -норетиндрон 1 mg - етинилестрадиол 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Няма специална препоръка.
80 mg OD в продължение на 15 дни	* Феназон, 600 mg SD	↑ 3%	Няма специална препоръка.

[&]Данните, представени като % представляват отонсителна % разлика в сравнение с аторвастатин самостоятелно (т.е. 0% = без промяна)

* Едновременното приложение на аторвастатин многократно и феназон оказва слабо влияние или не се наблюдава видим ефект в клирънса на феназон.

Повишението е отбелязано с "↑", намаляването с "↓"

OD = веднъж дневно; SD = еднократна доза.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Употребата на Лукстанор е противопоказана по време на бременност и в периода на кърмене. Жените в детеродна възраст трябва да вземат подходящи контрацептивни мерки (вж. точка 4.3).

Бременност

Безопасността при бременни жени не е установена. Не са провеждани контролирани клинични проучвания с аторвастатин при бременни жени. Съществуват редки съобщения за вродени аномалии след вътрематочно излагане на HMG-CoA редуктазни инхибитори. При проучвания върху животни се наблюдава репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Лечението на майката с аторвастатин може да намали феталните концентрации на мевалонат, който е предшественик на биосинтеза на холестерол. Атеросклерозата е хроничен процес и обикновено прекратяването на употребата на липид- понижаващите лекарствени продукти по време на бременност трябва да има слабо влияние върху дългосрочния риск, свързан с първичната хиперхолестеролемия.

Поради тези причини, Лукстанор не трябва да се използва при жени, които са бременни, които се опитват да забременеят или подозират, че са бременни. Лечението с Лукстанор трябва да се преустанови за периода на бременността или докато се установи, че жената не е бременна (вж. точка 4.3).

При установяване на бременност по време на лечението, употребата на Лукстанор трябва да бъде преустановена незабавно.



Кърмене

Не е известно дали амлодипин, аторвастатин или неговите метаболити се екскретират в кърмата при хора. При плъхове, плазмените концентрации на аторвастатин и активните му метаболити са подобни на тези в млякото (вж. точка 5.3). Поради възможност за поява на сериозни нежелани лекарствени реакции, жените, приемащи Лукстанор не трябва да кърмят децата си (вж. точка 4.3). Аторвастатин е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

При някои пациенти, лекувани с блокери на калциевите канали са наблюдавани обратими биохимични промени в главичката на сперматозоидите. Клиничните данни за потенциалния ефект на амлодипин върху фертилитета са недостатъчни. В едно проучване върху плъхове, са наблюдавани нежелани лекарствени реакции върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

В проучвания върху животни аторвастатин не оказва влияние върху мъжкия или женския фертилитет (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е провеждано проучване, за установяване на ефекта на фиксираната комбинация от амлодипин и аторвастатин върху способността за шофиране и работа с машини. Аторвастатин оказва незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, въз основа на фармакодинамичните свойства на амлодипин в състава на Лукстанор, възможната поява на замаяност трябва да се има предвид по време на шофиране или работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасността на фиксираната комбинация от амлодипин и аторвастатин е оценена при 1092 пациенти, лекувани едновременно за хипертония и дислипидемия в двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания. В клинични проучвания с фиксирана комбинация от амлодипин и аторвастатин, не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции, характерни за тази комбинация. Нежеланите реакции, са ограничени до тези, които са съобщавани по-рано с амлодипин и/или аторвастатин (моля, вижте съответните таблици за нежелани събития по-долу).

В контролирани клинични проучвания, прекратяване на лечението поради клинични нежелани събития или лабораторни отклонения се е наложила само при 5,1% от пациентите, лекувани с амлодипин и аторвастатин в сравнение с 4,0% от пациентите, приемащи плацебо.

Следните нежелани лекарствени реакции са изброени по системо-органната-класификация на MedDRA и по честота, поотделно за амлодипин и аторвастатин.

Честотите са дефинирани като:

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)

MedDRA Системо-органни класове	Нежелани лекарствени реакции	Честота	
		Амлодипин	Аторвастатин
Инфекции и инфестации	Назофарингит	-	-
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения	Много редки	Много редки
	Тромбоцитопения	Много редки	Много редки

Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Много редки	Чести
	Анафилаксия	-	Много редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипергликемия	Много редки	Чести
	Хипогликемия	-	Нечести
	Повишаване на телото	Нечести	Нечести
	Понижаване на телото	Нечести	-
	Анорексия	-	Нечести
	Захарен диабет	-	С неизвестна честота*
Психични нарушения	Инсомния	Нечести	Нечести
	Промени в настроението (включително тревожност)	Нечести	-
	Нощни кошмари	-	Нечести
	Депресия	Нечести	С неизвестна честота
	Обърканост	Редки	-
Нарушения на нервната система	Сомнолентност	Чести	-
	Световъртеж	Чести	Нечести
	Главоболие (особено в началото на лечението)	Чести	Чести
	Тремор	Нечести	-
	Хипоестезия, парестезия	Нечести	Нечести
	Хипертония	Много редки	-
	Периферна невропатия	Много редки	Редки
	Амнезия	-	Нечести
	Нарушения на вкуса	Нечести	Нечести
	Екстрапирамидни нарушения	С неизвестна честота	-
Нарушения на очите	Визуални нарушения (включително диплопия)	Нечести	Редки
	Замъглено зрение	-	Нечести
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус	Нечести	Нечести
	Нарушен слух	-	Много редки
Сърдечни нарушения	Палпитации	Нечести	-
	Синкоп	Нечести	-
	Стенокардна болка	Редки	-
	Инфаркт на миокарда	Много редки	-
	Аритмия (включително брадикардия, камерна тахикардия и предсърдно мъждене)	Много редки	-
Съдови нарушения	Зачервяване на лицето	Чести	-
	Хипотензия	Нечести	-
	Васкулит	Много редки	-
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Фаринголарингеална болка	-	Чести
	Епистаксис	-	Чести
	Диспнея	Нечести	-
	Ринит	Нечести	-
	Кашлица	Много редки	-
	Интерстициално белодробно заболяване, особено при продължително лечение (вж. точка 4.4)	-	С неизвестна честота



Стомашно-чревни нарушения	Хиперплазия на венците	Много редки	-
	Повдигане	Чести	Чести
	Болка в горния и долен отдел на корема	Чести	Нечести
	Повръщане	Нечести	Нечести
	Диспепсия	Нечести	Чести
	Промяна на чревната перисталтика (включително диария и констипация)	Нечести	-
	Сухота в устата	Нечести	-
	Дисгеузия	Нечести	-
	Диария, констипация, флатуленция	-	Чести
	Гастрит	Много редки	-
	Панкреатит	Много редки	Нечести
Хепатобилиарни нарушения	Оригване	-	Нечести
	Хепатит	Много редки	Нечести
	Холестаза	-	Редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чернодробна недостатъчност	-	Много редки
	Булозен дерматит, включително еритема мултиформе	Много редки	Редки
	Оток на Квинке	Много редки	-
	Еритема мултиформе	Много редки	-
	Алоpecia	Нечести	Нечести
	Пурпура	Нечести	-
	Промяна в цвета на кожата	Нечести	-
	Пруритус	Нечести	Нечести
	Обрив	Нечести	Нечести
	Хиперхидроза	Нечести	-
	Екзантема	Нечести	-
	Уртикария	Много редки	Нечести
	Ангioneвротичен оток	Много редки	Редки
	Ексфолиативен дерматит	Много редки	-
	Фоточувствителност	Много редки	-
	Синдром на Стивънс-Джонсън	Много редки	Редки
	Токсична епидермална некролиза	-	Редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Оток на ставите (включително оток на глезените)	Чести	Чести
	Артралгия, миалгия (вж. точка 4.4)	Нечести	Чести
	Мускулни крампи, мускулни спазми	Нечести	Чести
	Болка в областта на гърба	Нечести	Чести
	Болка във врата	-	Нечести
	Болка в крайниците	-	Чести
	Мускулна слабост	-	Нечести
	Миозит (вж. точка 4.4)	-	Редки
	Рабдомиолиза, миопатия (вж. точка 4.4)	-	-
	Тендинопатия, в редки случаи усложнена от руптура	-	-
	Имуномедирана некротизираща миопатия (вж. точка 4.4)	-	-



Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Микционни нарушения, нощно уриниране, повишена честота на уриниране	Нечести	-
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Импотентност	Нечести	Нечести
	Гинекомастия	Нечести	Много редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Едем, периферен едем	Чести	Нечести
	Умора	Чести	Нечести
	Болка в областта на гърдите	Нечести	Нечести
	Астения	Нечести	Нечести
	Болка	Нечести	-
	Неразположение	Нечести	Нечести
	Пирексия	-	Нечести
Изследвания	Повишаване на чернодробните ензими ALT, AST (най-често едновременно с холестаза)	Много редки	Чести
	Повишени стойности на СРК (вж. точка 4.4)	-	Чести
	Левкоцити в урината	-	Нечести

* Честотата зависи от наличието или липсата на рискови фактори (глюкоза в кръвта на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², повишени стойности на 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 Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

При хора няма информация за предозиране с комбинация от амлодипин и аторвастатин.

Амлодипин

Опитът с умишлено предозиране при хора с амлодипин е ограничен. Значимо предозиране може да доведе до прекомерна периферна вазодилатация с последваща изразена и вероятно продължителна системна хипотония. Хипотония при предозиране с амлодипин изисква наблюдение в кардиологично интензивно отделение. Вазоконстриктор може да помогне за възстановяване на съдовия тонус и артериалното налягане. Амлодипин не се диализира.

Аторвастатин

При предозиране с аторвастатин няма специфично лечение. При предозиране, пациентът трябва да се лекуват симптоматично и се изискват поддържащи мерки. Чернодробните функционални тестове и серумните концентрации на СРК трябва да бъдат проследявани. Поради екстензивно свързване на лекарствения продукт с плазмени протеини не се очаква хемодиализата да окаже значително влияние върху клирънса на аторвастатин.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: HMG-CoA редуктазни инхибитори, други комбинации (аторвастатин и амлодипин), АТС код: C10BX03



Лукстанор притежава двоен механизъм на действие; действието на амлодипин като дихидропиридинов калциев антагонист (антагонист на калциевите йони или блокер на бавните канали) и HMG-CoA редуктазно инхибиране от страна на аторвастатин. Амлодипин, който влиза в състава на Луксатор инхибира трансмембрания инфлукс на калциев йони в съдовата гладка мускулатура и сърдечния мускул. Аторвастатиновата компонента на Луксатор е селективен, конкурентен инхибитор на HMG-CoA редуктазата, скорост-лимитиращ ензим, който превръща 03-хидрокси-3-метилглутарил-коензим А в мевалонат, прекурсор на стеролите, включително на холестерола.

В сравнение със самостоятелното приложение на амлодипин не се наблюдава промяна в ефекта на амлодипин върху систоличното кръвно налягане с фиксирана комбинация от амлодипин и аторвастатин.

По същия начин, не се наблюдава промяна в ефекта на аторвастатин върху LDL-C с фиксираната комбинация от амлодипин и аторвастатин със самостоятелното приложение на аторвастатин.

Англо-скандинавско Проучване за Сърдечни Резултати (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial ASCOT)

Проучването Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) е рандомизирано 2x2 факторно, в което се сравняват резултатите от два режима на антихипертензивно лечение при общо 19 257 пациенти (рамо за оценка на понижаване на артериалното налягане - ASCOT-BLPA), както и ефектът от добавянето на 10 mg аторвастатин върху фатални и нефатални коронарни събития (рамо за оценяване на понижаване на липидите - ASCOT-LLA) в сравнение с плацебо при 10 305 пациенти.

Ефектът на аторвастатин върху фатални и нефатални коронарни събития е оценен в рандомизирано, двойно-сляпо плацебо-контролирано проучване при 10 305 пациенти с хипертония на възраст 40-79 години (5 168 в групата на аторвастатин, 5 137 в плацебо групата), без предишен инфаркт или лечение за стенокардия и със стойности на TC $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Всички пациенти имат най-малко три от следните предварително определени сърдечно-съдови рискови фактори: мъжки пол, възраст (≥ 55 и 65 години при жените), тютюнопушене, диабет, история на ранна ИБС у роднини от първа линия, TC: HDL ≥ 6 , периферно съдово заболяване, левокамерна хипертрофия, предишни мозъчносъдови нежелани събития, специфични аномалии в ЕКГ, протеинурия/албуминурия.

На пациентите е прилагана антихипертензивна терапия на базата на амлодипин (5-10 mg) или атенолол (50-100 mg). За да се достигнат прицелните стойности на артериалното налягане (цел АН $<140/90$ mm Hg за пациенти без диабет, $<130/80$ mm Hg при пациенти с диабет) към терапията с амлодипин е добавен периндоприл (4-8 mg) и към атенолол терапията е добавен бендрофлуметиазид калий (1,25-2,5 mg). 5 168 пациенти получават аторвастатин 10 mg дневно (2 584 пациенти в групата на амлодипин и 2 584 пациенти в групата с атенолол) и 5 137 пациенти, получават плацебо (2 554 пациенти в групата на амлодипин и 2 583 пациенти в групата с атенолол).

Комбинацията на аторвастатин и амлодипин показва статистически значимо намаляване на риска от съставния първичен критерий (фатална коронарна болест на сърцето (ИБС) и нефатален инфаркт на миокарда):

- 53% намаление (95% CI: [31%-68%, $p < 0,0001$]) в сравнение с амлодипин + плацебо.
- 39% намаление (95% CI [8%-59%, $p < 0,016$]) в сравнение с атенолол + аторвастатин.

Артериалното налягане се е понижило значително и в двете групи на антихипертензивно лечение. Понижаването на артериалното налягане е по-значимо в групата амлодипин + аторвастатин в сравнение с групата атенолол + аторвастатин ($-26,5/-15,6$ mmHg срещу $-24,9/-13,6$ mmHg, съответно). Р-стойностите за различията между двете групи са 0,0036 (систолично артериално налягане) и $<0,0001$ (диастолично артериално налягане).



Проучване за предотвратяване на сърдечен пристъп след антихипертензивно и липидо-понижаващо лечение (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)):

Рандомизирано, двойно-сляпо проучване, наречено The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) е извършено, за да се сравнят ефектите на амлодипин или лизиноприл с тези на хлорталидон като терапия от първа линия при пациенти с леко до умерено изразена хипертония.

Общо 33 357 пациенти с хипертония на възраст 55 или повече години са рандомизирани и проследени в продължение на средно 4,9 години. Пациентите са имали не по-малко от един допълнителен рисков фактор за исхемична болест на сърцето (CHD), включително: прекаран инфаркт на миокарда или инсулт (> 6 месеца преди включване) или документирано друго атеросклеротично сърдечно-съдово заболяване (CVD) (общо 51,5%), диабет тип 2 (36,1%), HDL-C <35 mg/dl (11,6%), левокамерна хипертрофия, диагностицирана с електрокардиограма или ехокардиография (20,9%), тютюнопушене (21,9%).

Първичният критерий е съставна от фатална ИБС или нефатален инфаркт на миокарда. 11,3% от пациентите в групата на лечение с амлодипин са достигнали до първичния критерий в сравнение с 11,5% в хлорталидон групата (RR 0,98, 95% CI [0,90-1,07] $p = 0,65$).

Сред вторичните критерии:

- общата смъртност е 17,3% в групата на хлорталидон и 16,8% в групата на амлодипин (амлодипин срещу хлорталидон RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02] $p = 0,20$).
- Честотата на сърдечна недостатъчност (компонента на съставния комбиниран сърдечно-съдов критерий) е значително 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 първичния критерий. Анализ на резултатите, извършен *a posteriori* показва, че амлодипин редуцира първичния критерий фатална ИБС и нефатален инфаркт на миокарда и вторичния критерий обща смъртност в сходна степен с тази при хлорталидон.

Проучване за профилактика на инсулт чрез агресивно намаляване на стойностите на холестерола (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL))

В проучването за профилактика на инсулт чрез агресивно намаляване на стойностите на холестерола (SPARCL) е оценен ефектът на аторвастатин 80 mg дневно или плацебо върху инсулта при 4 731 пациенти, които са имали инсулт или преходен исхемичен пристъп (TIA) в рамките на предходните 6 месеца, без анамнеза за исхемична болест на сърцето (ИБС). 60% от пациентите са мъже, на възраст 21-92 години (средна възраст 63 години) и средни изходни стойности на LDL 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Средната стойност на LDL-C е 73 mg/dl (1,9 mmol/l) по време на лечението с аторвастатин и 129 mg/dl (3,3 mmol/l) по време на лечение с плацебо. Средното проследяване е 4,9 години.

В сравнение с плацебо аторвастатин 80 mg намалява риска за първичния критерий - фатален или 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 фактори). Общата смъртност е 9,1% (216/2 365) за аторвастатин спрямо 8,9% (211/2 366) при плацебо.

В post-hoc анализ, аторвастатин 80 mg намалява честотата на исхемичен инсулт (218/2 365, 9,2% срещу 274/2 366, 11,6%, $p = 0,01$) и повишава честотата на хеморагичен инсулт (55/2 365, 2,3% срещу 33/2 366, 1,4%, $p = 0,02$) в сравнение с плацебо.

Рискът от хеморагичен инсулт се увеличава при пациенти, които са включени в проучването с анамнеза за хеморагичен инсулт (7/45 за аторвастатин спрямо 2/48 при плацебо; HR 1,64, 95% CI, 0,27-9,82); рискът от исхемичен инсулт е сходна между двете групи (3/45 за аторвастатин спрямо 2/48 при плацебо; HR 1,64, 95% CI, 0,27-9,82).



Рискът от хеморагичен инсулт се увеличава при пациенти, които са включени в проучването с анамнеза за лакунарен инфаркт (20/708 за аторвастатин спрямо 4/701 за плацебо; HR 4,99, 95% CI, 1,71-14,61), но при тези пациенти рискът от исхемичен инсулт също е намален (79/708 за аторвастатин спрямо 102/701 за плацебо, HR 0,76, 95% CI, 0,57-1,02). Възможно е чистият риск от инсулт да се увеличава при пациенти с предходен лакунарен инфаркт, които получават аторвастатин 80 mg дневно.

В подгрупата на пациенти с предшестващ хеморагичен инсулт общата смъртност е 15,6% (7/45) за аторвастатин спрямо 10,4% (5/48). В подгрупата на пациенти с предварително лакунарен инфаркт общата смъртност е 10,9% (77/708) за аторвастатин спрямо 9,1% (64/701) при плацебо.

5.2 Фармакокинетични свойства

Данни за фиксираната комбинация от амлодипин и аторвастатин

След перорално приложение са наблюдавани две отделни максимални плазмени концентрации. Първата е в рамките на 1 до 2 часа след прием и се дължи на аторвастатин, втората между 6 и 12 часа след приема се дължи на амлодипин. Скоростта и степента на абсорбция (бионаличност) на амлодипин и аторвастатин от фиксирания комбиниран продукт, не се различават значително от бионаличността на амлодипин и аторвастатин при едновременното приложение на амлодипин и аторвастатин таблетки.

Бионаличността на амлодипин от фиксираната комбинация от амлодипин и аторвастатин не се повлиява от приема на храна. Въпреки, че храната намалява скоростта и степента на абсорбция на аторвастатин от фиксираната комбинация от амлодипин и аторвастатин съответно с приблизително 32% и 11%, оценено от стойностите на C_{max} и AUC, сходно намаление на плазмените концентрации след прием на храна се наблюдава при аторвастатин, без понижаване на LDL-C ефекта (виж по-долу).

Данни за амлодипин

Абсорбция

След перорално приложение на терапевтични дози амлодипин самостоятелно, абсорбцията води до максимални плазмени концентрации между 6 до 12 часа след приема на дозата. Очаква се абсолютната бионаличност да бъде 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 приблизително 97,5% от циркулиращото лекарствено вещество се свързва с плазмените протеини.

Биотрансформация

Чрез чернодробен метаболизъм амлодипин екстензивно (около 90%) се превръща в неактивни метаболити.

Елиминиране

Елиминирането на амлодипин от плазмата е двуфазно с терминален елиминационен полуживот от около 30-50 часа. Равновесни концентрации в плазмата се достигат след 7 до 8 дни на последователно дозиране. С урината се екскретират 10% от изходното съединение амлодипин и 60% от метаболитите на амлодипин.

Данни за аторвастатин

Абсорбция

Аторвастатин се абсорбира бързо, като максимални плазмени концентрации се достигат в рамките на 1 до 2 часа. Степента на абсорбция нараства пропорционално на дозата аторвастатин. Абсолютната бионаличност на аторвастатин (изходно лекарство) е приблизително 12%, а системната наличност на HMG-CoA редуктазата инхибираща активност е около 30%. Ниската системна наличност се дължи на пресистемен клирънс в стомашно-чревната лигавица и/или чернодробен first-pass метаболизъм. Въпреки че храната намалява



скоростта и степента на абсорбцията на лекарственото вещество съответно с приблизително 25% и 9%, оценено от стойностите на C_{max} и AUC, намаляването на LDL-C е сходно, независимо дали аторвастатин се дава със или без храна. Плазмените концентрации на аторвастатин са по-ниски (приблизително 30% за C_{max} и AUC) след прилагане на лекарствения продукт вечер в сравнение с прилагането му сутрин. Въпреки това, намаляване на LDL-C е едно и също, независимо по кое време на деня се прилага лекарственият продукт.

Разпределение

Средният обем на разпределение на аторвастатин е приблизително 381 литра. Аторвастатин се свързва с плазмените протеини $\geq 95\%$.

Метаболизъм

Аторвастатин се метаболизира екстензивно до орто-и парахидроксилирани деривати и различни продукти на бета-окислението. *In vitro* инхибирането на HMG-CoA редуктазата от орто-и парахидроксилирани метаболити е еквивалентно на това с аторвастатин. Приблизително 70% от циркулиращата инхибиторна активност за HMG-CoA редуктазата се дължи на активните метаболити.

Елиминиране

Аторвастатин и неговите метаболити се елиминират предимно чрез жлъчката след чернодробен и/или ентерохепатален метаболизъм. Въпреки това, лекарственото вещество не изглежда да е подложено на значителна ентерохепатална рециркулация. Средният плазмен елиминационен полуживот на аторвастатин при хора е приблизително 14 часа, но полуживотът на инхибиторната активност за HMG-CoA редуктазата е от 20 до 30 часа, поради приноса на активните метаболити. След перорално приложение по-малко от 2% от дозата на аторвастатин се открива в урината.

Данни за амлодипин и аторвастатин при специални популации

Пациенти в старческа възраст

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации на амлодипин е сходно при пациенти в старческа възраст и при по-млади пациенти. При пациенти в старческа възраст съществува тенденцията за понижаване на клирънса на амлодипин, което води до увеличаване на AUC и елиминационния полуживот. Увеличението на AUC и елиминационен полуживот при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност е според очакването за изследваната възрастова група.

Плазмените концентрации на аторвастатин са по-високи (приблизително 40% за C_{max} и 30% за AUC) при здрави индивиди в старческа възраст (на възраст ≥ 65 години), отколкото при по-млади възрастни. Клиничните данни показват по-висока степен на LDL-понижаване за всички дози аторвастатин в старческа възраст в сравнение с по-млади възрастни (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Няма налични фармакокинетичните данни при педиатричната популация.

Пол

Концентрациите на аторвастатин при жените се различават (около 20% по-висока C_{max} и 10% по-ниски за AUC) от тези при мъжете. Тези различия не са от клинично значение и не водят до клинично значими различия в липидните ефекти между мъжете и жените.

Бъбречна недостатъчност

Фармакокинетиката на амлодипин не се повлиява значимо при нарушение на бъбречна функция. Амлодипин не се диализира. Следователно, пациенти с бъбречна недостатъчност могат да приемат обичайната начална доза амлодипин.



В проучвания с аторвастатин, бъбречните заболявания не оказват влияние върху плазмените концентрации или намаляването на LDL-C холестерола от аторвастатин и следователно при пациенти с нарушена бъбречна функция не е необходима корекция на дозата аторвастатин.

Чернодробна недостатъчност

Пациентите с чернодробна недостатъчност имат намален клирънс на амлодипин, което води до увеличаване на AUC с около 40-60%. Терапевтичният отговор на аторвастатин не се повлиява при пациенти с умерена до тежка чернодробна дисфункция, но експозицията на лекарството е значително увеличена. Плазмените концентрации на аторвастатин са значително увеличени (приблизително 16 пъти за C_{max} и 11 пъти за AUC) при пациенти с хронично алкохолно чернодробно заболяване (Childs-Pugh B).

SLCO1B1 полиморфизъм

Чернодробно захващане на всички HMG-CoA редуктазни инхибитори, включително аторвастатин, включва OATP1B1 транспортера. При пациенти с SLCO1B1 полиморфизъм съществува риск от повишена експозиция на аторвастатин, което може да доведе до повишен риск от рабдомиолиза (вж. точка 4.4). Полиморфизъм в генното кодиране OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) е свързан с 2,4 пъти по-висока експозицията на аторвастатин (AUC) в сравнение с лицата без този генотипен вариант (c.521TT). При тези пациенти е възможно генетично определено нарушено чернодробно поемане на аторвастатин. Възможните последици за ефикасността са неизвестни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклинични проучвания са проведени с фиксирана комбинация от амлодипин и аторвастатин. Предклиничните данни за амлодипин не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасна фармакология, токсичност при многократно приложение, генотоксичност или карциногенен потенциал. При репродуктивни токсикологични проучвания върху плъхове с амлодипин се наблюдава увеличена продължителност на родовия процес и по-висока перинатална смъртност. Няма ефект върху фертилитета на плъхове, третирани с амлодипин (от мъжки пол за 64 дни и от женски пол 14 дни преди чифтосването) в дневни дози до 10 mg/kg (8 пъти* над максималната препоръчвана при хора доза от 10 mg на база mg/m²). В друго проучване при плъхове, при което мъжки плъхове са лекувани с амлодипин безилат в продължение на 30 дни в доза, сравнима с тази при хора на базата mg/kg се установяват понижени стойности на плазмения фоликуло-стимулиращ хормон и тестостерона, както и намаляване на броя на сперматозоидите и на зрелите сперматиди и Сертолиевы клетки.

Аторвастатин не е генотоксичен (ин витро и ин vivo), нито е канцерогенен при плъхове. В 2-годишно проучване при мишки се установява повишена честота на случаите на хепатоцелуларен аденом при мъжките и хепатоцелуларен карцином при женските мишки при максималната използвана доза, при които системната експозиция е 6 - до 11 пъти по-висока от най-високата доза за хора въз основа на AUC (0 - 24). Има данни от проучвания с животни, че HMG-CoA редуктазните инхибитори могат да оказват влияние върху развитието на ембриони и зародиши. Развитието на потомството на плъхове е забавено и постнаталното оцеляване е намалено по време на експозиция на майките на аторвастатин в дневни дози над 20 mg/kg (клиничната системна експозиция). Концентрацията на аторвастатин и неговите активни метаболити в млякото на плъхове са били почти еднакви с тази в плазмата на майката. Аторвастатин не оказва ефект върху мъжкия или женския фертилитет в дневни дози до 225 mg/kg, съответно и не е тератогенен.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:



Калциев карбонат
Целулоза, микрокристална
Царевично нишесте, прежелатинизирано
Кроскармелоза натрий
Хидроксипропилцелулоза
Полисорбат 80
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Опадрай II син 85F205038 (за таблетките от 10 mg/10 mg):

Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Полиетиленгликол
Талк
Индиго кармин алуминиев лак (E132)

Опадрай II бял 85F18422 (за таблетките от 5 mg/10 mg)

Поливинилов алкохол
Титанов диоксид (E171)
Полиетиленгликол
Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

18 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

ОРА/алуминий/PVC-алуминиеви блистери.

Видове опаковки

Блистери: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 и 100 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegi 76-78
220 IS Hafnarfjordur
Исландия



8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

5 mg/10 mg - рег. № 20130199
10 mg/10 mg - рег. № 20130200

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

Дата на първо разрешаване: 13.06.2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

