

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lirtonen 5 mg/10 mg comprimate filmate  
Lirtonen 10 mg/10 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

#### Lirtonen 5 mg/10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține 5 mg de amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină) și 10 mg de atorvastatină (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).

#### Lirtonen 10 mg/10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține 10 mg de amlodipină (sub formă de besilat de amlodipină) și 10 mg de atorvastatină (sub formă de atorvastatină calcică trihidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

#### Lirtonen 5 mg/10 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde biconvexe, de culoare albă până la aproape albă, cu diametrul de 6,0 mm ± 0,3 mm.

#### Lirtonen 10 mg/10 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde biconvexe, de culoare albastră, cu diametrul de 6,0 mm ± 0,3 mm.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Lirtonen este indicat la adulți, pentru prevenirea evenimentelor cardiovasculare la pacienții hipertensivi care prezintă trei factori concomitenți de risc cardiovascular, valori ale colesterolului normale spre ușor crescute, fără boală coronariană manifestă clinic, la care este considerată adecvată utilizarea amlodipinei în asociere cu o doză scăzută de atorvastatină, urmând recomandările din ghidurile de tratament actuale (vezi pct.5.1).

Lirtonen trebuie utilizat în cazurile în care răspunsul la măsurile dietetice și alte măsuri nefarmacologice este inadecvat.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

Doza inițială obișnuită este 5 mg/10 mg o dată pe zi.

Dacă se constată că un pacient are nevoie de un control mai bun al tensiunii arteriale, poate fi administrată o doză de 10 mg/10 mg o dată pe zi.

Lirtonen poate fi utilizat în monoterapie sau în combinație cu medicamente antihipertensive, însă nu trebuie luat în combinație cu alt blocant al canalelor de calciu sau cu altă statină.

### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4 și pct. 5.2).

### *Insuficiență hepatică*

Lirtonen este contraindicat la pacienții cu boală hepatică activă (vezi pct. 4.3).

### *Copii și adolescenți*

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea asocierii amlodipină/atorvastatină la copii și adolescenți. De aceea, utilizarea Lirtonen nu este recomandată la aceste grupe de pacienți.

### *Pacienți vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

### *Utilizarea în asociere cu alte medicamente*

Dacă se administrează în asociere cu ciclosporina, doza de atorvastatină nu trebuie să depășească 10 mg (vezi pct. 4.5).

La pacienții care iau medicamente antivirale pentru hepatita C precum elbasvir/grazoprevir sau letermovir pentru profilaxia infecției cu citomegalovirus în asociere cu atorvastatină, doza de atorvastatină nu trebuie să depășească 20 mg/zi (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Utilizarea atorvastatinei nu este recomandată la pacienții care iau letermovir administrat în asociere cu ciclosporină (vezi pct. 4.4 și 4.5).

### Mod de administrare

Lirtonen este pentru administrare orală.

Dozele pot fi luate în orice moment al zilei, cu sau fără alimente.

## 4.3 Contraindicații

Lirtonen este contraindicat la pacienții:

- care au hipersensibilitate la dihidropiridine\*, substanțele active amlodipină și atorvastatină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- care au boală hepatică activă sau creșteri persistente inexplicabile ale valorilor serice ale transaminazelor, care depășesc de 3 ori limita superioară a valorilor normale;
- în timpul sarcinii, în timpul alăptării și la femei de vârstă fertilă care nu utilizează metode contraceptive adecvate (vezi pct. 4.6);

- în asociere cu itraconazol, ketoconazol și telitromicină (vezi pct. 4.5);
- care au hipotensiune arterială severă;
- care sunt în șoc (include șocul cardiogenic);
- care prezintă obstrucție a tractului de ejecție al ventriculului stâng (de exemplu stenoză aortică de grad înalt);
- care prezintă insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic după un infarct miocardic acut;
- în tratament cu medicamente antivirale precum glecaprevir/pibrentasvir pentru hepatita C.

\* amlodipina este un blocant al canalelor de calciu dihidropiridinic

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Insuficiență cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu prudență. Într-un studiu de lungă durată, controlat cu placebo, care a inclus pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasa NYHA III și IV), incidența raportată a cazurilor de edem pulmonar a fost mai mare în grupul pacienților tratați cu amlodipină decât în grupul cu placebo (vezi pct. 5.1). Blocantele canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizate cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece acestea pot duce la creșterea ulterioară a riscului de evenimente cardiovasculare și a mortalității.

##### Insuficiență hepatică

Este necesară efectuarea testelor funcției hepatice înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea, precum și la pacienții la care apar orice semne sau simptome care sugerează afectarea hepatică. În cazul valorilor crescute ale transaminazelor este necesară monitorizarea până la ameliorare a valorilor anormale.

Tratamentul trebuie întrerupt în cazul în care persistă creșterea de 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) sau peste a ALT sau AST.

Timpul de înjumătățire al amlodipinei este prelungit și valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică; nu au fost stabilite recomandările privind doza.

Datorită componentei atorvastatină, Lirtonen trebuie utilizat cu precauție la pacienții care utilizează alcool în exces, la pacienții cu afectare hepatică și/sau care au boli hepatice în antecedente.

##### Efecte asupra musculaturii scheletice

La fel ca în cazul altor inhibitori de HMG-CoA reductază, atorvastatina poate afecta mușchii scheletici și induce mialgie, miozită și miopatie, care rareori pot evolua către rabdomioliză, caracterizată prin concentrații semnificativ crescute ale creatinkinazei (CK) (> 10 x LSVN), mioglobinemie și mioglobinurie, care pot duce la insuficiență renală și, în cazuri rare, pot fi letale.

La pacienții tratați cu statine, și care sunt asimptomatici, nu este recomandat controlul regulat al concentrațiilor CK sau al altor enzime musculare. Monitorizarea CK este recomandată înaintea începerii oricărui tratament cu statine la pacienții cu factori predispozanți pentru rabdomioliză și la cei cu simptome musculare, precum și în timpul tratamentului cu o statină (vezi mai jos).

S-au raportat cazuri foarte rare de miopatie necrozantă mediată imun (MNMI) în timpul sau după tratamentul cu unele statine. MNMI este caracterizată din punct de vedere clinic prin slăbiciune

musculară proximală persistentă și concentrații serice crescute ale creatinkinazei, care persistă după întreruperea tratamentului cu statine, anticorpi anti-HMG-CoA reductază pozitivi și ameliorarea după tratament cu imunosupresoare.

#### *Înainte de tratament*

Lirtonen trebuie prescris cu precauție la pacienții cu factori predispozanți pentru rabdomioliză.

Concentrația CK trebuie măsurată înainte de începerea tratamentului cu statine în următoarele situații:

- Insuficiență renală
- Hipotiroidism
- Boli musculare ereditare în antecedentele personale sau familiale
- Toxicitate musculară în antecedente la o statină sau un fibrat
- Boală hepatică în antecedente și/sau consum susținut de alcool.
- La pacienții vârstnici (cu vârsta > 70 de ani) trebuie să se ia în considerare necesitatea măsurării acestor valori, în funcție de prezența factorilor predispozanți pentru rabdomioliză.
- Situații în care poate apărea o creștere a concentrațiilor plasmatiche, precum interacțiunile medicamentoase (vezi pct. 4.5) și la grupe speciale de pacienți, care includ subpopulațiile genetice (vezi pct. 5.2).

În astfel de situații riscul tratamentului trebuie evaluat în balanță cu beneficiul potențial fiind recomandată monitorizarea clinică.

Dacă nivelurile inițiale ale CK sunt crescute semnificativ (> 5 x LSVN) tratamentul nu trebuie început.

#### *Determinarea valorii creatinkinazei*

Creatinkinaza (CK) nu trebuie determinată după un efort fizic intens sau în prezența oricărei cauze alternative posibile a creșterii CK, deoarece acestea fac dificilă interpretarea valorilor. Dacă nivelurile inițiale ale CK sunt crescute semnificativ (> 5 x LSVN), acestea trebuie determinate din nou în mod sistematic după 5-7 zile, pentru a confirma rezultatele.

#### *În timpul tratamentului*

- Pacienții trebuie instruiți să raporteze cu promptitudine orice dureri musculare inexplicabile, crampe musculare sau slăbiciune, în special dacă sunt asociate cu o stare generală de rău sau febră.
- Dacă astfel de simptome apar în timp ce pacientul efectuează tratamentul cu Lirtonen este necesară determinarea concentrațiilor CK. Dacă aceste concentrații sunt crescute semnificativ (> 5 x LSVN) tratamentul trebuie oprit.
- Dacă simptomele musculare sunt severe și provoacă disconfort zilnic, chiar dacă nivelurile CK sunt crescute  $\leq 5$  x LSVN, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului.
- Dacă simptomele dispar și concentrațiile CK revin la normal, reluarea tratamentului cu Lirtonen se va face cu cea mai mică doză și sub monitorizare atentă.
- Tratamentul cu Lirtonen trebuie întrerupt dacă apare o creștere semnificativă clinică a concentrațiilor CK (> 10 x LSVN) sau dacă există un diagnostic sau o suspiciune de rabdomioliză.

Amlodipina nu modifică parametrii de laborator.

#### Miastenia gravis și miastenia oculară

În cazuri rare s-a raportat că statinele induc de novo sau agravează miastenia gravis sau miastenia oculară preexistente (vezi pct. 4.8). Lirtonen trebuie întrerupt în cazul agravării simptomelor. În cazurile în care s-a reluat tratamentul cu aceeași statină sau cu altă statină s-a raportat reapariția simptomelor.

### Tratamentul concomitent cu alte medicamente

La fel ca în cazul altor medicamente din clasa statinelor riscul de rabdomioliză este crescut când Lirtonen este administrat concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrația plasmatică a atorvastatinei, cum ar fi: inhibitori puternici ai CYP3A4 sau ai proteinelor transportoare (de exemplu: ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir și inhibitori ai proteazei HIV, inclusiv ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir etc). De asemenea, riscul de miopatie este crescut în timpul utilizării concomitente a gemfibrozilului și a altor derivați ai acidului fibric, antivirale pentru tratamentul hepatitei C (VHC) (de exemplu: boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicină, niacină, ezetimib sau colchicină. Dacă este posibil, în locul acestor medicamente trebuie avute în vedere tratamente alternative (fără interacțiuni).

În cazurile în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu Lirtonen este necesară, evaluarea beneficiului și a riscului tratamentului concomitent trebuie evaluată atent și monitorizarea clinică adecvată a pacienților este recomandată (vezi pct. 4.5).

Lirtonen nu trebuie administrat concomitent cu forme farmaceutice cu administrare sistemică ale acidului fusidic sau în intervalul de 7 zile de la oprirea unui tratament cu acid fusidic. La pacienții la care utilizarea acidului fusidic sistemic este considerată esențială tratamentul cu statine trebuie întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic. S-au raportat cazuri de rabdomioliză (cu deces) la pacienți la care s-au administrat concomitent acid fusidic și statine (vezi pct. 4.5). Pacientul trebuie sfătuit să solicite imediat sfatul medicului dacă prezintă orice simptom de slăbiciune, durere sau sensibilitate musculară.

Tratamentul cu statine poate fi reluat la șapte zile de la ultima doză de acid fusidic.

În circumstanțe excepționale, când este necesară administrarea sistemică prelungită a acidului fusidic, de exemplu pentru tratamentul unor infecții severe, necesitatea administrării concomitente a Lirtonen și a acidului fusidic trebuie avută în vedere numai după evaluarea individuală a cazului și sub supraveghere medicală atentă.

### Prevenirea accidentului vascular cerebral prin reducerea agresivă a nivelurilor colesterolului (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)

Într-o analiză post-hoc a subtipurilor de accident vascular cerebral la pacienții fără boală coronariană (BC), care au avut recent un accident vascular cerebral (AVC) sau accident ischemic tranzitoriu (AIT), a existat o incidență mai mare a accidentelor vasculare cerebrale hemoragice în grupul pacienților tratați cu o doză inițială de atorvastatină de 80 mg comparativ cu grupul tratat cu placebo. Riscul crescut a fost observat în special la pacienții care au avut în antecedente un accident vascular cerebral hemoragic sau infarct lacunar la momentul intrării în studiu. La pacienții cu accident vascular cerebral hemoragic sau infarct lacunar în antecedente, raportul risc/beneficiu pentru doza de 80 mg de atorvastatină este incert, iar riscul potențial de accident vascular cerebral hemoragic trebuie evaluat cu atenție înainte începerii tratamentului (vezi pct. 5.1).

### Pneumopatie interstițială

În timpul tratamentului cu unele statine, au fost raportate în mod excepțional cazuri de pneumopatie interstițială, în special în tratamentul de lungă durată (vezi pct. 4.8). Simptomele prezente pot include dispnee, tuse nereproductivă și afectarea stării generale de sănătate (oboseală, scădere ponderală și febră).

Dacă există suspiciunea că un pacient a dezvoltat pneumopatie interstițială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

### Diabet zaharat

Unele dovezi sugerează că statinele ca și clasă terapeutică cresc glicemia și în cazul unor pacienți la risc înalt pentru apariția diabetului zaharat, acestea pot induce hiperglicemie pentru care se recomandă îngrijire specifică diabetului zaharat. Totuși, acest risc este diminuat prin scăderea riscului vascular ca urmare a utilizării statinelor și în consecință acesta nu trebuie să constituie un motiv de oprire a tratamentului cu statine. Pacienții la risc (cu glicemie à jeun între 5,6 și 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, niveluri crescute ale trigliceridelor, hipertensiune arterială) trebuie monitorizați prin evaluarea concomitentă atât a parametrilor clinici cât și a celor biochimici, conform recomandărilor din ghidurile naționale de tratament.

Lirtonen conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per comprimat, ceea ce înseamnă că practic nu conține sodiu.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Interacțiuni legate de medicamentul combinat

Datele provenind dintr-un studiu de interacțiune medicamentoasă efectuat cu amlodipină 10 mg și atorvastatină 80 mg la subiecți sănătoși indică faptul că farmacocinetica amlodipinei nu s-a modificat în cazul administrării concomitente a acestor medicamente. Nu a fost demonstrat niciun efect al amlodipinei asupra C<sub>max</sub> a atorvastatinei, însă ASC a atorvastatinei a crescut cu 18% (Î<sub>90%</sub> [109-127%]) în prezența amlodipinei.

Nu au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă cu Lirtonen și alte medicamente deși au fost efectuate studii care au utilizat componentele individuale amlodipină și atorvastatină, după cum este descris mai jos:

### Interacțiuni legate de amlodipină

Asociere nerecomandată

#### *Dantrolen (în perfuzie)*

La animale, după administrarea orală de verapamil și administrarea intravenoasă de dantrolen, au fost observate cazuri de fibrilație ventriculară letală și colaps cardiovascular, în asociere cu hiperpotasemie. Din cauza riscului de hiperpotasemie, la pacienții cu predispoziție pentru hipertermie malignă și la cei aflați sub tratament pentru hipertermie malignă, se recomandă evitarea coadministrării blocantelor canalelor de calciu, precum amlodipina. Prin extrapolare, combinația amlodipină și dantrolen trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

### Asocieri care necesită precauție

#### *Baclofen*

Creșterea efectului antihipertensiv. Monitorizarea tensiunii arteriale și ajustarea dozei de medicament antihipertensiv la nevoie.

#### *Inhibitori ai CYP3A4*

Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice azolice, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem) poate determina creșterea semnificativă a expunerii la amlodipină, care determină un risc crescut de hipotensiune arterială. Semnificația clinică a acestor variații ale farmacocineticii poate fi mai pronunțată la pacienții vârstnici. Prin urmare, pot fi necesare monitorizarea clinică și ajustarea dozelor.

#### *Inductori ai CYP3A4*

La administrarea concomitentă a inductorilor cunoscuți ai CYP3A4, concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia. Prin urmare, tensiunea arterială trebuie monitorizată și ajustarea dozei trebuie avută în vedere atât în timpul, cât și după administrarea concomitentă, în mod special în cazul inductorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu: rifampicină, sunătoare, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, fosfenitoină, primidonă).

Nu se recomandă administrarea amlodipinei cu grepfrut sau suc de grepfrut, deoarece este posibil ca biodisponibilitatea să crească la unii pacienți, accentuând efectul de scădere a tensiunii arteriale.

#### Efectele amlodipinei asupra altor medicamente

Efectul de scădere a tensiunii arteriale pentru amlodipină accentuează efectul de scădere a tensiunii arteriale al altor medicamente cu efect antihipertensiv.

#### *Tacrolimus*

Există un risc de creștere a concentrațiilor serice pentru tacrolimus administrat concomitent cu amlodipina dar farmacocinetica acestei interacțiuni nu este elucidată complet. Pentru a evita toxicitatea tacrolimus, administrarea amlodipinei la un pacient aflat sub tratament cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrațiilor serice de tacrolimus și ajustarea dozelor la nevoie.

#### *Inhibitorii mTOR (factorului țintă al rapamicinei la mamifere)*

Inhibitorii mTOR, cum ar fi sirolimus, temsirolimus și everolimus sunt substraturi ale CYP3A. Amlodipina este un inhibitor slab al CYP3A. În administrare concomitentă cu inhibitorii mTOR, amlodipina poate crește expunerea la inhibitorii mTOR.

În studii clinice privind interacțiunile medicamentoase, amlodipina nu a modificat farmacocinetica atorvastatinei, digoxinei sau warfarinei.

#### Asocieri care trebuie luate în considerare

##### *Alfa-1 blocante utilizate în urologie (prazosin, alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin)*

Accentuarea efectului hipotensor. Risc de hipotensiune arterială ortostatică severă.

##### *Amifostină*

Accentuarea efectului hipotensor prin cumulara reacțiilor adverse.

##### *Antidepresive imipraminice, antipsihotice*

Creșterea efectului antihipertensiv și a riscului de hipotensiune arterială ortostatică (efect aditiv).

##### *Beta-blocante în insuficiența cardiacă (bisoprolol, carvedilol, metoprolol)*

Risc de hipotensiune arterială și insuficiență cardiacă la pacienți cu insuficiență cardiacă latentă sau insuficiență cardiacă necontrolată terapeutic (efectul inotrop negativ in vitro al dihidropiridinelor este variabil cu medicamentul și posibil cumulativ cu efectul inotrop negativ ale beta-blocantelor). Prezența unui tratament cu beta-blocante poate reduce la minimum reacția simpatică reflexă declanșată în cazul unui efect hemodinamic în exces.

### *Corticosteroizi, tetracosactide*

Scăderea efectului antihipertensiv (efectul corticosteroizilor de retenție a apei și sodiului).

### *Alte medicamente antihipertensive*

Utilizarea concomitentă a amlodipinei cu un alt medicament antihipertensiv (betablocant, blocant al receptorilor de angiotensină II (BRA), diuretic, inhibitor al ECA) poate accentua efectul hipotensor al amlodipinei. Tratamentul cu nitrați organici (de exemplu, nitroglicerină) sau alte vasodilatatoare trebuie abordat cu prudență.

### *Sildenafil*

O singură doză de sildenafil de 100 mg administrată la subiecți cu hipertensiune arterială esențială nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii amlodipinei. Când amlodipina și sildenafilul au fost utilizate în asocieri fiecare medicament și-a exercitat individual efectul său de scădere a tensiunii arteriale.

### *Ciclosporină*

Nu s-au efectuat studii de interacțiune medicamentoasă cu ciclosporină și amlodipină la voluntari sănătoși sau alte grupe de pacienți, cu excepția pacienților cu transplant renal, la care s-au observat creșteri variabile ale concentrației minime (în medie cu 0%-40%) a ciclosporinei. Trebuie avută în vedere monitorizarea concentrațiilor de ciclosporină la pacienții cu transplant renal în tratament cu amlodipină și reducerea dozei de ciclosporină la nevoie.

De asemenea, în studiile de interacțiune medicamentoasă s-a demonstrat că cimetidina, atorvastatina, sărurile de aluminiu/magneziu și digoxina nu au modificat farmacocinetica amlodipinei.

### Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra atorvastatinei

Atorvastatina este metabolizată prin intermediul citocromului P450 3A4 (CYP3A4) fiind substrat al transportorilor hepatici precum polipeptidele transportoare de anioni organici 1B1 (OATP1B1) și 1B3 (OATP1B3). Metaboliții atorvastatinei sunt substraturi ale OATP1B1. De asemenea, atorvastatina este identificată ca substrat pentru transportorul de eflux glicoproteina P (gp-P) și proteina BCRP (proteina de rezistență la cancerul mamar), care pot limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei (vezi pct. 5.2). Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori ai CYP3A4 sau ai proteinelor de transport poate determina creșterea concentrației plasmatice a atorvastatinei și un risc crescut de miopatie. De asemenea, acest risc poate fi crescut în cazul coadministrării atorvastatinei cu alte medicamente care au potențialul de a induce miopatie, precum derivații acidului fibric și ezetimibul (vezi pct. 4.3 și 4.4).

### *Inhibitori ai CYP3A4*

S-a demonstrat că inhibitorii puternici ai CYP3A4 determină concentrații plasmatice semnificativ crescute ale atorvastatinei (vezi Tabelul 1 și informațiile specifice de mai jos). Dacă este posibil, trebuie evitată administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu: ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdin, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, unele antivirale utilizate pentru tratamentul HVC (de exemplu, elbasvir/grazoprevir) și inhibitorii de protează HIV (care includ ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc). În cazurile în care coadministrarea acestor medicamente împreună cu atorvastatina nu poate fi evitată trebuie avută în vedere inițierea terapiei cu atorvastatină în doze mai mici și administrarea unor doze maxime mai scăzute, precum și monitorizarea clinică adecvată a pacienților (vezi Tabelul 1).

Inhibitorii moderați ai CYP3A4: (de exemplu, eritromicină, diltiazem, verapamil și fluconazol) pot determina creșterea concentrației plasmatice a atorvastatinei (vezi Tabelul 1). S-a observat un risc crescut



de miopatie la utilizarea eritromicinei în asociere cu statine. Nu au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă care să evalueze efectul amiodaronei sau verapamilului asupra atorvastatinei. Atât amiodarona cât și verapamilul sunt medicamente cunoscute pentru efectul inhibitor asupra activității CYP3A4, iar administrarea concomitentă cu atorvastatina poate duce la creșterea expunerii la atorvastatină. Prin urmare, la administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A4, trebuie avută în vedere o doză maximă mai scăzută de atorvastatină precum și monitorizarea clinică adecvată a pacientului. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată după inițierea tratamentului și după ajustarea dozei de inhibitor.

#### *Inductori ai CYP3A4*

Administrarea concomitentă a atorvastatinei cu inductori ai citocromului P450 3A (de exemplu: efavirenz, rifampicină, sunătoare, carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, fosfentoină, primidonă) poate duce la scăderi variabile ale concentrațiilor plasmatice ale atorvastatinei. Datorită mecanismului de interacțiune dual al rifampicinei (inductor al citocromului P450 3A și inhibitor al transportorului hepatic de anioni organici OATP1B1), se recomandă coadministrarea atorvastatinei și rifampicinei, deoarece administrarea întârziată a atorvastatinei după rifampicină a fost asociată cu o reducere semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale atorvastatinei. Cu toate acestea, efectul rifampicinei asupra concentrațiilor atorvastatinei la nivel hepatocitar este necunoscut, iar dacă coadministrarea nu poate fi evitată, pacienții trebuie atent monitorizați în ce privește eficacitatea.

#### *Inhibitorii transportorilor*

Inhibitorii proteinelor de transport pot determina creșterea expunerii sistemice la atorvastatină. Ciclosporina și letermovirul sunt ambii inhibitori ai transportorilor implicați în eliminarea atorvastatinei, și anume OATP1B1/1B3, gp-P și BCRP, ducând la creșterea expunerii sistemice la atorvastatină (vezi Tabelul 1). Efectul inhibitor exercitat asupra captării de către transportorii hepatocitari asupra expunerii la atorvastatină în hepatocite nu este cunoscut. Dacă coadministrarea nu poate fi evitată se recomandă reducerea dozei și monitorizarea clinică privind eficacitatea (vezi Tabelul 1).

Nu se recomandă utilizarea atorvastatinei la pacienții la care se administrează letermovir concomitent cu ciclosporină (vezi pct. 4.4).

#### *Gemfibrozil/derivați ai acidului fibric*

Utilizarea fibraților în monoterapie este asociată ocazional cu evenimente musculare, inclusiv rabdomioliza. Riscul apariției acestor evenimente poate fi crescut în cazul utilizării concomitente a derivaților acidului fibric cu atorvastatina. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată trebuie utilizată cea mai mică doză de atorvastatină necesară pentru atingerea obiectivului terapeutic și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a pacienților (vezi pct. 4.4).

#### *Ezetimib*

Utilizarea ezetimibului în monoterapie este asociată cu evenimente musculare care includ rabdomioliza. Ca urmare, riscul apariției acestor evenimente poate fi crescut în cazul utilizării concomitente a ezetimibului cu atorvastatina. Se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți.

#### *Colestipol*

Concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi au fost mai mici (raportul concentrației atorvastatinei: 0,74) în cazul utilizării concomitente a colestipolului cu atorvastatină. Cu toate acestea, efectele hipolipemiante au fost mai mari la administrarea concomitentă a atorvastatinei și colestipolului, comparativ cu administrarea în monoterapie a fiecărui medicament.

#### *Acid fusidic*

Riscul de miopatie, care include rabdomioliză, poate crește odată cu administrarea pe cale sistemică a acidului fusidic concomitent cu statinele. Mecanismul acestei interacțiuni (farmacodinamică, farmacocinetică sau de ambele tipuri) nu este încă cunoscut. S-au raportat cazuri de rabdomioliză (care includ evoluția spre deces) la pacienții tratați cu această combinație de medicamente.

Dacă este necesar tratamentul cu acid fusidic sistemic tratamentul cu atorvastatină va fi întrerupt pe toată durata tratamentului cu acid fusidic (vezi pct. 4.4).

#### *Colchicină*

Deși nu au fost efectuate studii de interacțiune cu atorvastatină și colchicină, după coadministrarea atorvastatinei și colchicinei au fost raportate cazuri de miopatie, fiind recomandată precauție în prescrierea concomitentă a atorvastatinei și colchicinei.

#### Efectul atorvastatinei asupra medicamentelor administrate concomitent

##### *Digoxină*

La coadministrarea dozelor repetate de digoxin și atorvastatină 10 mg, concentrațiile de digoxin la starea de echilibru au avut o ușoară creștere. Pacienții tratați cu digoxin trebuie monitorizați corespunzător.

##### *Contraceptive orale*

Coadministrarea atorvastatinei cu un contraceptiv oral a determinat creșterea concentrațiilor plasmatice ale noretindronei și etinilestradiolului.

##### *Warfarină*

Într-un studiu clinic efectuat la pacienți care urmează un tratament cronic cu warfarină, coadministrarea atorvastatină în doza de 80 mg pe zi cu warfarină a determinat scăderea ușoară (cu aproximativ 1,7 secunde) a timpului de protrombină în primele 4 zile de tratament, după care acesta a revenit la normal în următoarele 15 zile de tratament cu atorvastatină.

Deși au fost raportate numai foarte rar cazuri de interacțiuni semnificative clinic cu anticoagulantele, la pacienți care urmează tratament cu anticoagulante cumarinice timpul de protrombină trebuie determinat anterior începerii administrării atorvastatinei și apoi destul de des la inițierea tratamentului, pentru a fi siguri că timpul de protrombină nu se modifică semnificativ. După atingerea unui timp de protrombină stabil monitorizarea poate fi realizată la intervale de timp recomandate în mod obișnuit la pacienți tratați cu anticoagulante cumarinice. Dacă doza de atorvastatină este modificată sau tratamentul este întrerupt trebuie repetată aceeași procedură. La pacienții care nu iau anticoagulante, tratamentul cu atorvastatină nu a fost asociat cu sângerări sau modificări ale timpului de protrombină.

Tabelul 1: Efectul medicamentelor administrate concomitent asupra farmacocineticii atorvastatinei

| Medicamentul administrat concomitent și regimul de dozaj   | Atorvastatină                      |                           |  |
|--|------------------------------------|---------------------------|--|
|  | Doză (mg)                          | Raportul ASC <sup>§</sup> | Recomandarea clinică <sup>#</sup>  |
| Glecaprevir 400 mg o dată pe zi/ Pibrentasvir 120 mg o dată pe zi, timp de 7 zile                      | 10 mg o dată pe zi, timp de 7 zile | 8,3                       | Este contraindicată coadministrarea cu medicamente care conțin glecaprevir sau pibrentasvir (vezi pct. 4.3). |
| Tipranavir 500 mg de două ori pe zi/ Ritonavir 200 mg de două ori pe zi, timp de 8 zile (zilele 14-21) | 40 mg în ziua 1, 10 mg în ziua 20  | 9,4                       | În cazurile în care coadministrarea cu atorvastatina este necesară, nu trebuie depășită doza de              |

| Medicamentul administrat concomitent și regimul de dozaj   | Atorvastatină                          |                               |  |   |
|--|--|-------------------------------|--|---|
|  | Doză (mg)                              | Raportul ASC <sup>&amp;</sup> | Recomandarea clinică <sup>#</sup>  |   |
| Telaprevir 750 mg la 8 ore, timp de 10 zile  | 20 mg, doză unică                      | 7,9                           | atorvastatină de 10 mg pe zi. Se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți                |   |
| Ciclosporină 5,2 mg/kg/zi, doză stabilă  | 10 mg o dată pe zi, timp de 28 de zile | 8,7                           |  |   |
| Lopinavir 400 mg de două ori pe zi/ Ritonavir 100 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile  | 20 mg o dată pe zi, timp de 4 zile     | 5,9                           | Fără recomandări specifice. Combinația amlodipină/atorvastatină conține 10 mg de atorvastatină.    |   |
| Claritromicină 500 mg de două ori pe zi, timp de 9 zile  | 80 mg o dată pe zi, timp de 8 zile     | 4,5                           |  |   |
| Saquinavir 400 mg de două ori pe zi/ Ritonavir (300 mg de două ori pe zi din zilele 5-7, crescând doza la 400 mg de două ori pe zi în ziua 8), zilele 4-18, la 30 min după doza de atorvastatină | 40 mg o dată pe zi, timp de 4 zile     | 3,9                           |  |   |
| Darunavir 300 mg de două ori pe zi/ Ritonavir 100 mg de două ori pe zi, timp de 9 zile   | 10 mg o dată pe zi, timp de 4 zile     | 3,4                           |  |   |
| Itraconazol 200 mg o dată pe zi, timp de 4 zile  | 40 mg, doză unică                      | 3,3                           |  |   |
| Fosamprenavir 700 mg de două ori pe zi/ Ritonavir 100 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile  | 10 mg o dată pe zi, timp de 4 zile     | 2,5                           |  |   |
| Fosamprenavir 1400 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile   | 10 mg o dată pe zi, timp de 4 zile     | 2,3                           |  |   |
| Elbasvir 50 mg o dată pe zi/ Grazoprevir 200 mg o dată pe zi, timp de 13 zile  | 10 mg, doză unică                      | 1,95                          |  | Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească o doză zilnică de 20 mg în timpul coadministrării cu medicamente care conțin elbasvir sau grazoprevir. |
| Letemovir 480 mg o dată pe zi, timp de 10 zile   | 20 mg, doză unică                      | 3,29                          |  | Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească o doză zilnică de 20 mg în timpul coadministrării cu medicamente care conțin letermovir.               |
| Nelfinavir 1250 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile  | 10 mg o dată pe zi, timp de 28 de zile | 1,74                          | Fără recomandări specifice   |   |
| Suc de grepfrut, 240 ml o dată pe zi*  | 40 mg, doză unică                      | 1,37                          | Consumul de cantități mari de suc de grepfrut în același timp cu atorvastatină nu este recomandat. |   |

| Medicamentul administrat concomitent și regimul de dozaj   | Atorvastatină                           |                               |  |
|--|---|-------------------------------|--|
|  | Doză (mg)                               | Raportul ASC <sup>&amp;</sup> | Recomandarea clinică <sup>#</sup>  |
| Diltiazem 240 mg o dată pe zi, timp de 28 de zile  | 40 mg, doză unică                       | 1,51                          | După inițierea tratamentului și ajustarea dozelor de diltiazem este recomandată monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți.   |
| Eritromicină 500 mg de patru ori pe zi, timp de 7 zile   | 10 mg, doză unică                       | 1,33                          | Se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.   |
| Cimetidină 300 mg de patru ori pe zi, timp de 2 săptămâni  | 10 mg o dată pe zi, timp de 2 săptămâni | 1,00                          | Fără recomandări specifice.  |
| Colestipol 10 g de două ori pe zi, 24 de săptămâni   | 40 mg o dată pe zi, timp de 8 săptămâni | 0,74**                        | Fără recomandări specifice   |
| Suspensie antiacidă de hidroxid de magneziu și aluminiu, 30 ml de patru ori pe zi, timp de 17 zile | 10 mg o dată pe zi, timp de 15 zile     | 0,66                          | Fără recomandări specifice.  |
| Efavirenz 600 mg o dată pe zi, timp de 14 zile   | 10 mg, timp de 3 zile                   | 0,59                          | Fără recomandări specifice.  |
| Rifampicină 600 mg o dată pe zi, timp de 7 zile (administrare concomitentă)                        | 40 mg, doză unică                       | 1,12                          | Dacă coadministrarea rifampicină și atorvastatină nu poate fi evitată este recomandată monitorizarea clinică.  |
| Rifampicină 600 mg o dată pe zi, timp de 5 zile (doze separate)                                    | 40 mg, doză unică                       | 0,20                          |  |
| Gemfibrozil 600 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile   | 40 mg, doză unică                       | 1,35                          | Se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.   |
| Fenofibrat 160 mg o dată pe zi, timp de 7 zile   | 40 mg, doză unică                       | 1,03                          | Se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.   |
| Boceprevir 800 mg de trei ori pe zi, timp de 7 zile  | 40 mg, doză unică                       | 2,3                           | Se recomandă administrarea unei doze inițiale mai mici și monitorizarea clinică a acestor pacienți. Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească o doză zilnică de 20 mg în timpul administrării concomitente cu boceprevir. |

<sup>&</sup> Reprezintă raportul de tratamente (medicament administrat concomitent plus atorvastatină față de atorvastatină în monoterapie).

<sup>#</sup> Vezi pct. 4.4 și 4.5 pentru semnificația clinică.

\* Conține una sau mai multe componente care inhibă CYP3A4 și poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor metabolizate prin intermediul CYP3A4. De asemenea, consumul unui pahar cu 240 ml de suc de grepfrut a dus la o descreștere a ASC pentru metabolitul orto-hidroxilic activ cu 20,4%. Cantități crescute de suc de grepfrut (peste 1,2 l zilnic, timp de 5 zile), au dus la creșterea de 2,5 ori a ASC pentru atorvastatină și a ASC pentru substanța activă (atorvastatină și metaboliți).

\*\* Raport bazat pe o singură probă, recoltată la 8-16 ore de la administrarea dozei.

Tabelul 2: Efectul atorvastatinei asupra farmacocineticii medicamentelor coadministrate

| Atorvastatina și regimul de dozaj      | Medicamentul administrat concomitent   |                               |   |
|--|--|-------------------------------|---|
|  | Medicament/doză (mg)   | Raportul ASC <sup>&amp;</sup> | Recomandare clinică   |
| 80 mg o dată pe zi, timp de 10 zile    | Digoxină 0,25 mg o dată pe zi, timp de 20 de zile  | 1,15                          | Pacienții tratați cu digoxină trebuie monitorizați corespunzător. |
| 40 mg o dată pe zi, timp de 22 de zile | Contraceptiv oral o dată pe zi, timp de 2 luni<br>- noretindronă 1 mg<br>- etinilestradiol 35 μg | 1,28<br>1,19                  | Fără recomandări specifice.                                       |
| 80 mg o dată pe zi, timp de 15 zile    | * Fenazonă, 600 mg, doză unică   | 1,03                          | Fără recomandări specifice.                                       |
| 10 mg, doză unică                      | Tipranavir 500 mg de două ori pe zi/ ritonavir 200 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile          | 1,08                          | Fără recomandări specifice.                                       |
| 10 mg o dată pe zi, timp de 4 zile     | Fosamprenavir 1400 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile   | 0,73                          | Fără recomandări specifice.                                       |
| 10 mg o dată pe zi, timp de 4 zile     | Fosamprenavir 700 mg de două ori pe zi/ ritonavir 100 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile      | 0,99                          | Fără recomandări specifice.                                       |

<sup>&</sup> Reprezintă raportul de tratamente (medicament administrat concomitent plus atorvastatină față de atorvastatină în monoterapie).

\* Administrarea concomitentă a dozelor repetate de atorvastatină și fenazonă nu a dus la efecte detectabile sau a dus la puține efecte detectabile asupra clearance-ului fenazonei.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Lirtonen este contraindicat în timpul sarcinii și alăptării.

##### Femei de vârstă fertilă

Femeile de vârstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive adecvate în timpul tratamentului (vezi pct. 4.3).

##### Sarcina

Nu a fost stabilită siguranța utilizării în timpul alăptării. Nu au fost efectuate studii clinice controlate cu atorvastatină la femeia gravidă. Au existat rar cazuri de anomalii congenitale după expunerea intrauterină la inhibitori de HMG-CoA reductază. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Tratamentul cu atorvastatină în timpul sarcinii poate reduce concentrațiile fetale ale mevalonatului, care este un precursor al biosintezei colesterolului. Ateroscleroza fiind un proces cronic, de obicei întreruperea medicamentelor hipolipemiente pe durata sarcinii ar trebui să influențeze nesemnificativ riscul pe termen lung în asociere cu hipercolesterolemia primară.

Din aceste motive, Lirtonen nu trebuie utilizat la femeia însărcinată, la femeia care încearcă să rămână gravidă sau la femeia cu diagnostic neconfirmat de sarcină. Tratamentul cu Lirtonen trebuie întrerupt pe durata sarcinii sau până la confirmarea diagnosticului de sarcină (vezi pct. 4.3)

Dacă în timpul tratamentului se descoperă o sarcină, Lirtonen trebuie întrerupt imediat.

#### Alăptarea

Amlodipina este excretată în laptele uman. Procentul din doza maternă care ajunge la sugar a fost estimat în intervalul intercuartilic 3-7%, cu un maxim de 15%. Efectul amlodipinei asupra sugarilor nu este cunoscut. Nu se cunoaște dacă atorvastatina și metaboliții acesteia sunt excretați în laptele matern. La șobolani, concentrațiile plasmatiche ale atorvastatinei și metaboliților activi sunt similare celor din lapte (vezi pct. 5.3). Din cauza posibilității de apariție a unor reacții adverse severe, femeile aflate în tratament cu Lirtonen nu trebuie să alăpteze (vezi pct. 4.3). Atorvastatina este contraindicată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

#### Fertilitatea

În studiile efectuate la animale atorvastatina nu a avut niciun efect asupra fertilității masculine și feminine (vezi pct. 5.3).

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu s-au raportat modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice privind efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității sunt insuficiente. Într-un studiu la șobolani s-au observat reacții adverse asupra fertilității masculine (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-a efectuat niciun studiu pentru a stabili efectul asocierii amlodipină/atorvastatină asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Componenta atorvastatină din Lirtonen are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, pe baza proprietăților farmacodinamice ale componentei amlodipină a Lirtonen, posibilitatea să apară simptome precum amețea, cefalee, oboseală sau greață trebuie avută în vedere când conduceți autovehiculele sau folosiți utilaje (vezi pct. 4.8).

#### **4.8 Reacții adverse**

A fost evaluată siguranța asocierii amlodipină/atorvastatină în studii dublu-orb controlate cu placebo la 1092 de pacienți care urmau tratament concomitent pentru hipertensiune arterială și dislipidemie. În studiile clinice efectuate cu combinația amlodipină/atorvastatină nu au fost observate evenimente adverse specifice pentru această asociere. Reacțiile adverse s-au limitat la cele raportate anterior pentru amlodipină și/sau atorvastatină (vezi tabelele de mai jos cu respectivele reacții adverse).

În studii clinice controlate întreruperea tratamentului din cauza unor reacții adverse clinice sau modificarea unor valori de laborator a fost necesară numai pentru 5,1% dintre pacienții tratați cu ambele componente amlodipină și atorvastatină, comparativ cu 4,0% dintre pacienții care au primit placebo.

Mai jos sunt enumerate reacțiile adverse individuale pentru amlodipină și atorvastatină, prezentate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și frecvență:

**Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10.000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).**

| Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe | Reacții adverse                                 | Frecvență                |                          |
|---|---|--------------------------|--------------------------|
|   |   | Amlodipină               | Atorvastatină            |
| Infecții și infestări                             | Rinofaringită                                   | -                        | Frecvente                |
| Tulburări hematologice și limfatic                | Leucopenie                                      | Foarte rare              | -                        |
|   | Trombocitopenie                                 | Foarte rare              | Rare                     |
| Tulburări ale sistemului imunitar                 | Hipersensibilitate                              | Foarte rare              | Frecvente                |
|   | Anafilaxie                                      | -                        | Foarte rare              |
| Tulburări metabolice și de nutriție               | Hipoglicemie                                    | -                        | Mai puțin frecvente      |
|   | Hiperglicemie*                                  | Foarte rare              | Frecvente                |
|   | Creștere în greutate                            | Mai puțin frecvente      | Mai puțin frecvente      |
|   | Scădere în greutate                             | Mai puțin frecvente      | -                        |
|   | Anorexie  | -                        | Mai puțin frecvente      |
| Tulburări psihice                                 | Insomnie  | Mai puțin frecvente      | Mai puțin frecvente      |
|   | Schimbări de dispoziție (include anxietate)     | Mai puțin frecvente      | -                        |
|   | Coșmaruri                                       | -                        | Mai puțin frecvente      |
|   | Depresie  | Mai puțin frecvente      | Cu frecvență necunoscută |
|   | Confuzie  | Rare                     | -                        |
| Tulburări ale sistemului nervos                   | Somnolență                                      | Frecvente                | -                        |
|   | Amețeală  | Frecvente                | Mai puțin frecvente      |
|   | Cefalee (în special la inițierea tratamentului) | Frecvente                | Frecvente                |
|   | Tremor  | Mai puțin frecvente      | -                        |
|   | Hipoestezie, parestezie                         | Mai puțin frecvente      | Mai puțin frecvente      |
|   | Sincopă   | Mai puțin frecvente      | -                        |
|   | Hipertonie                                      | Foarte rare              | -                        |
|   | Neuropatie periferică                           | Foarte rare              | Rare                     |
|   | Amnezie   | -                        | Mai puțin frecvente      |
|   | Disgeuzie                                       | Mai puțin frecvente      | Mai puțin frecvente      |
|   | Sindrom extrapiramidal                          | Cu frecvență necunoscută | -                        |
|   | Miastenia gravis                                | -                        | Cu frecvență necunoscută |
| Tulburări oculare                                 | Vedere încețoșată                               |                          | Mai puțin frecvente      |

| Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe | Reacții adverse  | Frecvență           |                          |
|---|--|---------------------|--------------------------|
|   |  | Amlodipină          | Atorvastatină            |
|   | Tulburări vizuale (include diplopie)   | Frecvente           | Rare                     |
|   | Miastenie oculară  | -                   | Cu frecvență necunoscută |
| Tulburări acustice și vestibulare                 | Tinitus  | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente      |
|   | Pierderea auzului  | -                   | Foarte rare              |
| Tulburări cardiace                                | Palpitații   | Frecvente           | -                        |
|   | Aritmie (include bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială) | Mai puțin frecvente | -                        |
|   | Angină pectorală   | Rare                | -                        |
|   | Infarct miocardic  | Foarte rare         | -                        |
| Tulburări vasculare                               | Hiperemie facială  | Frecvente           | -                        |
|   | Hipotensiune arterială   | Mai puțin frecvente | -                        |
|   | Vasculită  | Foarte rare         | -                        |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale  | Durere faringo-laringiană  | -                   | Frecvente                |
|   | Epistaxis  | -                   | Frecvente                |
|   | Dispnee  | Frecvente           | -                        |
|   | Rinită   | Mai puțin frecvente | -                        |
|   | Tuse   | Mai puțin frecvente | -                        |
|   | Pneumopatie interstițială, în special în tratamentul de lungă durată         | -                   | Cu frecvență necunoscută |
| Tulburări gastrointestinale                       | Hiperplazie gingivală  | Foarte rare         | -                        |
|   | Greață   | Frecvente           | Frecvente                |
|   | Durere în etajul abdominal superior și inferior                              | Frecvente           | Mai puțin frecvente      |
|   | Vărsături  | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente      |
|   | Dispepsie  | Frecvente           | Frecvente                |
|   | Modificarea tranzitului intestinal (include diaree și constipație)           | Frecvente           | -                        |
|   | Xerostomie   | Mai puțin frecvente | -                        |
|   | Disgeuzie  | Mai puțin frecvente | -                        |
|   | Diaree, constipație, flatulență  | -                   | Frecvente                |
|   | Gastrită   | Foarte rare         | -                        |
|   | Pancreatită  | Foarte rare         | Mai puțin frecvente      |
|   | Erucții  | -                   | Mai puțin frecvente      |
| Tulburări hepatobiliare                           | Hepatită   | Foarte rare         | Mai puțin frecvente      |
|   | Colestază  | -                   | Rare                     |
|   | Insuficiență hepatică  | -                   | Foarte rare              |
|   | Icter  | Foarte rare         | -                        |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat    | Dermatită buloasă, include eritem polimorf                                   | Foarte rare         | Rare                     |



| Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe        | Reacții adverse                                | Frecvență                |  |
|--|--|--------------------------|--|
|  |  | Amlodipină               | Atorvastatină                            |
|  | Edemul Quincke                                 | Foarte rare              | -  |
|  | Eritem polimorf                                | Foarte rare              | -  |
|  | Alopecie                                       | Mai puțin frecvente      | Mai puțin frecvente                      |
|  | Erupție purpurică                              | Mai puțin frecvente      | -  |
|  | Modificări de culoare ale pielii               | Mai puțin frecvente      | -  |
|  | Prurit   | Mai puțin frecvente      | Mai puțin frecvente                      |
|  | Erupție cutanată tranzitorie                   | Mai puțin frecvente      | Mai puțin frecvente                      |
|  | Hiperhidroză                                   | Mai puțin frecvente      | -  |
|  | Exantem  | Mai puțin frecvente      | -  |
|  | Urticarie                                      | Mai puțin frecvente      | Mai puțin frecvente                      |
|  | Edem angioneurotic                             | Foarte rare              | Rare                                     |
|  | Dermatită exfoliativă                          | Foarte rare              | -  |
|  | Fotosensibilitate                              | Foarte rare              | -  |
|  | Sindrom Stevens-Johnson                        | Foarte rare              | Rare                                     |
|  | Necroliză epidermică toxică                    | Cu frecvență necunoscută | Rare                                     |
| Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv | Edem articular (include edemul gleznelor)      | Frecvente                | Frecvente                                |
|  | Crampe musculare, spasme musculare             | Frecvente                | Frecvente                                |
|  | Artralgie, mialgie (vezi pct. 4.4)             | Mai puțin frecvente      | Frecvente                                |
|  | Dorsalgie                                      | Mai puțin frecvente      | Frecvente                                |
|  | Cervicalgie                                    | -                        | Mai puțin frecvente                      |
|  | Durere la nivelul extremităților               | -                        | Frecvente                                |
|  | Oboseală musculară intensă                     | -                        | Mai puțin frecvente                      |
|  | Miozită (vezi pct. 4.4)                        | -                        | Rare                                     |
|  | Rabdomioliză, miopatie (vezi pct. 4.4)         | -                        | Rare                                     |
|  | Ruptură musculară                              | -                        | Rare                                     |
|  | Tendinopatie, în cazuri rare ruptură de tendon | -                        | Rare                                     |
|  | Sindrom asemănător lupusului                   | -                        | Foarte rare                              |
|  | Miopatie necrotizantă mediată imun             | -                        | Cu frecvență necunoscută (vezi pct. 4.4) |
| Tulburări renale și ale căilor urinare                   | Tulburări urinare, nicturie, polakiurie        | Mai puțin frecvente      | -  |
| Tulburări ale aparatului genital și sânului              | Impotență                                      | Mai puțin frecvente      | Mai puțin frecvente                      |
|  | Ginecomastie                                   | Mai puțin frecvente      | Foarte rare                              |

| Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe        | Reacții adverse   | Frecvență           |                     |
|--|---|---------------------|---------------------|
|  |   | Amlodipină          | Atorvastatină       |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Edeme   | Foarte frecvente    | Mai puțin frecvente |
|  | Edem periferic  | -                   | Mai puțin frecvente |
|  | Oboseală intensă  | Frecvente           | Mai puțin frecvente |
|  | Astenie   | Frecvente           | Mai puțin frecvente |
|  | Durere toracică   | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente |
|  | Durere  | Mai puțin frecvente | -                   |
|  | Stare generală de rău   | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente |
|  | Febră   | -                   | Mai puțin frecvente |
| Investigații diagnostice                                 | Creșterea valorilor enzimelor hepatice, alanin aminotransferazei și aspartat aminotransferazei (asociate în principal cu colestaza) | Foarte rare         | Frecvente           |
|  | Creșterea concentrațiilor sanguine ale CK (vezi pct. 4.4)   | -                   | Frecvente           |
|  | Prezența leucocitelor în urină  | -                   | Mai puțin frecvente |

\* în timpul tratamentului cu unele statine s-a raportat apariția diabetului zaharat: frecvența va depinde de prezența sau absența factorilor de risc (glicemia à jeun  $\geq 5,6$  mmol/l, IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, creșterea concentrațiilor trigliceridelor, hipertensiune arterială în antecedente).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

#### **4.9 Supradozaj**

Nu există informații cu privire la supradozaj în asocierea amlodipină/atorvastatină la om.

##### Amlodipină

Pentru amlodipină experiența privind supradozajul intenționat la om este limitată. Supradozajul semnificativ poate duce la vasodilatație periferică excesivă și posibil la tahicardie reflexă. Au fost raportate cazuri de hipotensiune arterială sistemică marcată și probabil prelungită care a evoluat spre șocul cu efect letal.

În cazuri rare, edemul pulmonar necardiogen a fost raportat ca o consecință a supradozajului cu amlodipină care se poate manifesta cu debut întârziat (la 24-48 de ore de la ingestie) și necesită suport

ventilator. Măsurile precoce de resuscitare (care includ supraîncărcarea lichidiană) pentru menținerea perfuziei și a debitului cardiac pot constitui factori precipitanți.

Orice situație care evoluează cu hipotensiune arterială indusă de supradozajul cu amlodipină necesită monitorizarea în unitatea de terapie intensivă coronariană. Un medicament vasoconstrictor poate fi util în refacerea tonusului vascular și a tensiunii arteriale. Deoarece amlodipina se leagă în proporție mare de proteine, dializa nu aduce probabil niciun beneficiu.

### Atorvastatină

Nu este disponibil un tratament specific pentru supradozajul cu atorvastatină. În cazul unui supradozaj se administrează pacientului tratament simptomatic și la nevoie se vor institui măsuri de susținere. Trebuie monitorizate testele funcției hepatice și nivelurile serice ale CK. Deoarece medicamentul se leagă în proporție mare de proteine se consideră că hemodializa nu ar crește semnificativ clearance-ul atorvastatinei.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Hipolipemiante în combinație cu alte medicamente (atorvastatină și amlodipină), codul ATC: C10BX03

#### *Mecanism de acțiune*

Lirtonen are un mecanism dual de acțiune; acțiunea amlodipinei de antagonist de canale de dihidropiridinic (antagonist de canale de calciu sau blocant lent al canalelor de calciu) și acțiunea atorvastatinei de inhibare a HMG-CoA reductazei. Componenta amlodipină a Lirtonen inhibă influxul transmembranar de ioni de calciu la nivelul musculaturii netede vasculare și a miocardului. Componenta atorvastatină a Lirtonen este un inhibitor selectiv și competitiv al HMG-CoA reductazei, enzima care limitează conversia din 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A la mevalonat, precursor de steroli în care este inclus colesterolul.

Nu a fost observată nicio modificare a efectului amlodipinei asupra tensiunii arteriale sistolice în cazul administrării asocierii amlodipină/atorvastatină comparativ cu amlodipină în monoterapie.

În mod similar nu a fost observată nicio modificare a efectului atorvastatinei asupra LDL-C în cazul administrării asocierii amlodipină/atorvastatină comparativ cu atorvastatină în monoterapie.

#### *Eficacitate și siguranță clinică*

**Studiul anglo-scandinav privind efectele cardiace ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)** este un studiu randomizat 2x2 cu design factorial pentru compararea a două regimuri antihipertensive la un număr total de 19257 de pacienți (brațul pentru scăderea tensiunii arteriale – ASCOT-BPLA), precum și evaluarea efectului suplimentării cu 10 mg atorvastatină comparativ cu placebo la 10305 de pacienți (brațul cu efect hipolipemiant – ASCOT-LLA) asupra evenimentelor coronariene fatale și non-fatale:

Efectul atorvastatinei asupra evenimentelor coronariene fatale și non-fatale a fost evaluat într-un studiu randomizat dublu-orb controlat cu placebo (ASCOT-LLA) la 10305 de pacienți hipertensivi cu vârsta între 40 și 79 de ani, fără infarct miocardic sau tratament pentru angină în antecedente, cu un nivel al colesterolului total  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Toți pacienții au avut cel puțin 3 dintre următorii factori de

risc cardiovascular predefiniți: sexul masculin, vârsta ( $\geq 55$  de ani), fumat, diabet, antecedente de BC la o rudă de gradul întâi, raportul colesterol total: HDL  $\geq 6$ , boală vasculară periferică, hipertrofie a ventriculului stâng, eveniment cerebrovascular în antecedente, anomalii EKG specifice, proteinurie/albuminurie.

Pacienților li s-au administrat tratamente cu regimuri antihipertensive bazate pe amlodipină (5-10 mg) sau atenolol (50-100 mg). Pentru a atinge obiectivele suplimentare ale tensiunii arteriale (TA) ( $< 140/90$  mmHg la pacienți nediabetici,  $< 130/80$  mmHg la pacienți diabetici), a fost permisă adăugarea de perindopril (4-8 mg) la grupul cu amlodipină și bendroflumetiazidă de potasiu (1,25-2,5 mg) la grupul cu atenolol. Tratamentul de linia a treia a fost doxazosină STGI (4-8 mg) în ambele brațe. Au existat 5168 pacienți în grupul cu atorvastatină (2584 pacienți tratați cu amlodipină și 2584 pacienți tratați cu atenolol) și 5137 în grupul cu placebo (2554 pacienți tratați cu amlodipină și 2583 pacienți cu atenolol).

Asocierea dintre amlodipină și atorvastatină a determinat o reducere semnificativă a riscului în ceea ce privește criteriul de evaluare primar compus BC fatală și IM non-fatal cu:

- 53% (ÎI 95%, între 31% și 68%,  $p < 0,0001$ ) comparativ cu amlodipină + placebo,
- 39% (ÎI 95%, între 8% și 59%,  $p < 0,016$ ) comparativ cu atenolol + atorvastatină.

Tensiunea arterială a scăzut semnificativ cu ambele regimuri de tratament și semnificativ mai mult cu regimul pe bază de amlodipină plus atorvastatină decât cu regimul pe bază de atenolol plus atorvastatină (respectiv -26,5/-15,6 mmHg față de -24,7/-13,6 mmHg). Valorile p privind diferențele dintre cele două grupuri au fost de 0,0036 (pentru TAs) și  $< 0,0001$  (pentru TAd).

#### Studiul cu tratament antihipertensiv și hipolipemiant în prevenția infarctului miocardic (ALLHAT)

Un studiu randomizat dublu-orb denumit Studiul cu tratament antihipertensiv și hipolipemiant în prevenția infarctului miocardic (ALLHAT, Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) a fost efectuat pentru a compara efectele amlodipinei sau lisinoprilului cu clortalidona ca primă linie de tratament la pacienți cu hipertensiune ușoară până la moderată.

Un număr total de 33357 de pacienți hipertensivi cu vârsta de 55 de ani și peste au fost randomizați și supravegheați în medie 4,9 ani. Pacienții au prezentat cel puțin un factor de risc suplimentar pentru BC, care includ: infarct miocardic acut sau accident vascular cerebral în antecedente ( $> 6$  luni înainte de înrolare) sau altă boală cardiovasculară aterosclerotică diagnosticată (în total 51,5%), diabet zaharat tip 2 (36,1%), HDL-C  $< 35$  mg/dl, (11,6%), hipertrofie a ventriculului stâng diagnosticată pe electrocardiogramă sau ecocardiografic (20,9%), fumători (21,9%).

Criteriul de evaluare primar a fost compus din BC fatală și IM non-fatal. 11,3% dintre pacienții din grupul cu amlodipină au atins criteriul de evaluare primar față de 11,5% dintre pacienții din grupul cu clortalidonă (RR 0,98, ÎI 95% [0,90-1,07]  $p=0,65$ ).

Dintre criteriile de evaluare secundare:

- ratele mortalității din toate cauzele au fost 17,3% în grupul cu clortalidonă și 16,8% în grupul cu amlodipină (amlodipină comparativ cu clortalidonă RR 0,96, ÎI 95% [0,89-1,02]  $p=0,20$ )
- incidența insuficienței cardiace (componentă a unui criteriu de evaluare primar compus cardiovascular combinat) a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu amlodipină comparativ cu grupul tratat cu clortalidonă (10,2% față de 7,7%, RR 1,38, ÎI 95% [1,25-1,52]  $p<0,001$ ).

Studiul nu a demonstrat superioritatea niciunui medicament din perspectiva criteriului de evaluare primar; o analiză a rezultatelor efectuată *a posteriori* a indicat că amlodipina reduce criteriul de evaluare primar

BC fatală și infarct miocardic non-fatal, precum și criteriul de evaluare secundar mortalitate din toate cauzele, în aceeași măsură ca și clortalidona.

**În studiul de prevenție a AVC prin scăderea agresivă a nivelurilor colesterolului (SPARCL, Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)**, efectul atorvastatină 80 mg pe zi sau placebo asupra AVC a fost evaluat la 4731 de pacienți care au avut un AVC sau atac ischemic tranzitoriu (AIT) în ultimele 6 luni și nu au avut boală coronariană (BC) în antecedente. 60% dintre pacienți au fost bărbați cu vârsta între 21 și 92 de ani (vârsta medie 63 de ani) și au avut un LDL-C inițial mediu de 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Nivelul mediu al LDL-C a fost 73 mg/dl (1,9 mmol/l) în timpul tratamentului cu atorvastatină și 129 mg/dl (3,3 mmol/l) în timpul tratamentului cu placebo. Durata mediană a urmăririi a fost 4,9 ani.

Atorvastatina 80 mg a redus riscul de apariție a criteriului de evaluare primar AVC fatal sau non-fatal cu 15% (indice de risc HR 0,85; ÎI 95%, 0,72-1,00; p=0,05 sau 0,84; ÎI 95%, 0,71-0,99; p=0,03 după ajustarea în funcție de factorii inițiali) comparativ cu placebo. Mortalitatea din toate cauzele a fost de 9,1% (216/2365) pentru atorvastatină comparativ cu 8,9% (211/2366) pentru placebo.

Într-o analiză post-hoc, atorvastatina 80 mg a redus incidența accidentului vascular cerebral ischemic (218/2365, 9,2% față de 274/2366, 11,6%, p=0,01) și a crescut incidența accidentului vascular cerebral hemoragic (55/2365, 2,3% față de 33/2366, 1,4%, p=0,02) comparativ cu placebo.

-Riscul de accident vascular cerebral hemoragic a fost ridicat la pacienții care au intrat în studiu cu accident vascular cerebral hemoragic în antecedente (7/45 pentru atorvastatină față de 2/48 pentru placebo; indice de risc HR 4,06; ÎI 95%, 0,84-19,57), iar riscul de accident vascular cerebral ischemic a fost similar între grupuri (3/45 pentru atorvastatină față de 2/48 pentru placebo; indice de risc HR 1,64; ÎI 95%, 0,27-9,82).

- Riscul de accident vascular cerebral hemoragic a fost ridicat la pacienții care au intrat în studiu cu infarct lacunar în antecedente (20/708 pentru atorvastatină față de 4/701 pentru placebo; indice de risc HR 4,99; ÎI 95%, 1,71-14,61), însă riscul de accident vascular cerebral ischemic a fost, de asemenea, scăzut la acești pacienți (79/708 pentru atorvastatină față de 102/701 pentru placebo; indice de risc HR 0,76; ÎI 95%, 0,57-1,02). Este posibil ca riscul net de accident vascular cerebral să fie crescut la pacienții cu infarct lacunar în antecedente tratați cu atorvastatină 80 mg/zi.

Mortalitatea din toate cauzele a fost de 15,6% (7/45) pentru atorvastatină comparativ cu 10,4% (5/48) în subgrupul pacienților cu AVC hemoragic în antecedente. Mortalitatea din toate cauzele a fost de 10,9% (77/708) pentru atorvastatină comparativ cu 9,1% (64/701) în subgrupul pacienților cu infarct lacunar în antecedente.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Date privind asocierea amlodipină/atorvastatină

După administrare pe cale orală au fost observate două concentrații plasmatice de vârf distincte. Prima, observată la 1-2 ore de la administrare, este atribuită atorvastatinei, iar a doua, la 6-12 ore de la administrarea dozei, este atribuită amlodipinei. Rata și gradul de absorbție (biodisponibilitatea) pentru amlodipină și atorvastatină din combinația amlodipină/atorvastatină nu este diferită semnificativ față de biodisponibilitatea amlodipinei și atorvastatinei atunci când comprimatele de amlodipină și atorvastatină sunt administrate concomitent.

Biodisponibilitatea amlodipinei din combinația amlodipină/atorvastatină nu a fost influențată de administrarea după mese. Deși alimentele scad viteza și gradul de absorbție pentru atorvastatina din combinația amlodipină/atorvastatină cu aproximativ 32% și respectiv 11% evaluate pe baza  $C_{max}$  și a ASC, au fost observate reduceri similare ale concentrațiilor plasmatice după mese pentru atorvastatină, fără o reducere a efectului asupra LDL-C (vezi mai jos).

#### Date privind amlodipina

##### *Absorbție*

După administrarea amlodipină pe cale orală a în monoterapie în doze terapeutice, absorbția determină apariția concentrațiilor plasmatice de vârf la 6 și 12 ore după administrarea dozei. S-a estimat că biodisponibilitatea absolută este între 64 și 80%. Volumul de distribuție este aproximativ 21 l/kg. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de alimente.

##### *Distribuție*

Studiile in vitro cu amlodipină au demonstrat că aproximativ 97,5% din medicamentul circulant se leagă de proteinele plasmatice la pacienții hipertensivi.

##### *Biotransformare*

Amlodipina este amplu metabolizată hepatic (aproximativ 90%) la metaboliți inactivi.

##### *Eliminare*

Eliminarea amlodipinei din plasmă este bifazică, cu un timp de înjumătățire terminal prin eliminare de aproximativ 30-50 de ore. Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru au fost obținute după o administrare continuă timp de 7-8 zile. 10% din cantitatea inițială de amlodipină și 60% din metaboliții săi se excretă prin urină.

#### Date privind atorvastatina

##### *Absorbție*

Atorvastatina este absorbită rapid, iar concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în 1-2 ore. Intensitatea absorbției crește proporțional cu doza de atorvastatină. Biodisponibilitatea absolută a atorvastatinei (compusul părinte) este aproximativ 12%, iar disponibilitatea sistemică a activității de inhibare a HMG-CoA reductazei este aproximativ 30%. Disponibilitatea sistemică scăzută este atribuită clearance-ului presistemic din mucoasa gastrointestinală și/sau metabolizării hepatice de prim pasaj. Deși alimentele scad viteza și gradul de absorbție a medicamentului cu aproximativ 25% și respectiv 9%, conform evaluării pe baza  $C_{max}$  și ASC, reducerea LDL-C este similară, indiferent dacă atorvastatina este administrată cu sau fără alimente. Concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei sunt mai mici (aproximativ 30% pentru  $C_{max}$  și ASC) în urma administrării medicamentului seara, comparativ cu dimineața. Cu toate acestea, reducerea LDL-C este aceeași, indiferent de momentul zilei la care se administrează medicamentul.

##### *Distribuție*

Volumul mediu de distribuție pentru atorvastatină este aproximativ 381 litri. Atorvastatina se leagă în proporție de  $\geq 95\%$  de proteinele plasmatice.

##### *Biotransformare*

Atorvastatina este metabolizată în mod extensiv în derivați orto- și parahidroxiilați și diferiți produși ai beta-oxidării. Inhibarea in vitro a HMG-CoA reductazei prin intermediul metaboliților orto- și parahidroxiilați este echivalentă cu cea a atorvastatinei. Aproximativ 70% din activitatea inhibitorie în circulație a HMG-CoA reductazei este atribuită metaboliților activi.

### *Eliminare*

Atorvastatina și metaboliții săi sunt eliminați în principal prin intermediul bilei, după metabolizarea hepatică și/sau extrahepatică. Cu toate acestea, se pare că medicamentul nu este supus unei recirculări enterohepatice semnificative. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al atorvastatinei la om este de aproximativ 14 ore, însă timpul de înjumătățire al activității inhibitorii pentru HMG-CoA reductază este între 20 și 30 de ore, datorită contribuției metaboliților activi. În urma administrării pe cale orală, mai puțin de 2% dintr-o doză de atorvastatină este recuperată în urină.

Atorvastatina este un substrat al transportorilor hepatici precum polipeptidul transportor al anionilor organici 1B1 (OATP1B1) și 1B3 (OATP1B3). Metaboliții atorvastatinei sunt substraturi ale OATP1B1. De asemenea, atorvastatina este identificată ca substrat al transportorului de eflux glicoproteina P (gp-P) și al proteinei de rezistență la cancerul mamar (BCRP), care pot limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei.

### Date privind amlodipina și atorvastatina la grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici*

Timpul necesar pentru atingerea concentrațiilor plasmatice de vârf pentru amlodipină este similar la pacienții vârstnici și la cei tineri. Clearance-ul amlodipinei tinde să fie scăzut, ducând la creșterea ASC și a timpului de înjumătățire prin eliminare la pacienții vârstnici. Creșterea ASC și a timpului de înjumătățire prin eliminare la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă au fost conform estimărilor pentru categoria de vârstă a pacienților studiați.

Concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei sunt mai mari (aproximativ 40% pentru  $C_{max}$  și 30% pentru ASC) la pacienții vârstnici sănătoși (cu vârsta  $\geq 65$  de ani) față de adulții tineri. Datele clinice sugerează un grad mai mare al reducerii LDL cu orice doză de atorvastatină la pacienții vârstnici comparativ cu adulții mai tineri (vezi pct. 4.4).

#### *Sex*

Concentrațiile atorvastatinei la femei sunt diferite (cu aproximativ 20% mai mari pentru  $C_{max}$  și 10% mai scăzute pentru ASC) față de cele observate la bărbați. Aceste diferențe nu au nicio semnificație clinică și nu determină diferențe semnificative clinic ale efectelor hipolipemiante la bărbați și la femei.

#### *Insuficiență renală*

Farmacocinetica amlodipinei nu este influențată semnificativ de insuficiența renală. Amlodipina nu este dializabilă. Prin urmare, pacienților cu insuficiență renală li se poate administra doza inițială obișnuită de amlodipină.

În studiile cu atorvastatină, boala renală nu are nicio influență asupra concentrațiilor plasmatice sau asupra reducerii LDL-C ale atorvastatinei; prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei de atorvastatină la pacienții cu disfuncție renală.

#### *Insuficiență hepatică*

Pacienții cu insuficiență hepatică au un clearance scăzut al amlodipinei, cu o creștere rezultată a ASC de aproximativ 40-60%. Răspunsul terapeutic la atorvastatină nu este afectat la pacienții cu afectare hepatică moderată până la severă, însă expunerea la medicament este mult crescută. Concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei sunt crescute semnificativ (de aproximativ 16 ori în  $C_{max}$  și de 11 ori în ASC) la pacienții cu hepatopatie cronică alcoolică (scorul Child-Pugh B).

#### *Polimorfism SLOC1B1*

Captarea hepatică a tuturor inhibitorilor HMG-CoA reductazei, care includ atorvastatina, implică transportorul OATP1B1. La pacienți cu polimorfism SLCO1B1 există un risc de expunere crescută la atorvastatină, care poate duce la un risc crescut de rabdomioliză (vezi pct. 4.4). Polimorfismul din codificarea genei OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) este asociat cu o expunere la atorvastatină (ASC) de 2,4 ori mai mare decât cea a persoanelor care nu prezintă această variantă a genotipului (c.521TT). De asemenea, la acești pacienți este posibilă afectarea de etiologie genetică a captării hepatice a atorvastatinei. Nu se cunosc consecințele posibile asupra eficacității.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii non-clinice cu combinația fixă de amlodipină și atorvastatină. Datele preclinice pentru amlodipină nu au evidențiat niciun risc special la om pe baza studiilor convenționale de evaluare a siguranței, toxicității după doze repetate, genotoxicității sau potențialului cancerigen. În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate cu amlodipină la șobolan au fost observate prelungirea travaliului și nașterii și mortalitate perinatală crescută.

Atorvastatina nu a fost nici genotoxică (in vitro și in vivo) și nici cancerigenă la șobolan. Într-un studiu cu durata de 2 ani efectuat la șoareci, incidența adenomului hepatocelular la masculi și a carcinoamelor hepatocelulare la femele au fost crescută la doza maximă utilizată pentru care expunerea sistemică a fost de 6-11 ori mai mare decât pentru cea mai mare doză la om, pe baza ASC<sub>(0-24)</sub>. Din studiile efectuate la animale, există dovezi că inhibitorii de HMG-CoA reductază pot influența dezvoltarea embrionilor și fetușilor. Dezvoltarea puilor de șobolan a fost întârziată și supraviețuirea postnatală a fost redusă în timpul expunerii femelelor la atorvastatină la doze de peste 20 mg/kg/zi (expunerea sistemică clinică). Concentrația atorvastatinei și a metaboliților săi activi în laptele matern al femelelor de șobolan a fost aproximativ egală cu cea din plasmă. Atorvastatina nu a avut niciun efect asupra fertilității la masculi sau femele la doze de până la 175 și respectiv 225 mg/kg/zi, și nu a fost teratogenă.

#### Toxicitatea asupra reproducerii

Studiile privind funcția de reproducere la șobolani și șoareci au demonstrat întârzierea nașterii și prelungirea travaliului, precum și scăderea supraviețuirii puilor la doze de aproximativ 50 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om în mg/kg.

#### Afectarea fertilității

Nu a existat niciun efect asupra fertilității șobolanilor tratați cu amlodipină (masculi timp de 64 de zile și femele timp de 14 zile înainte de împerechere) la doze de până la 10 mg/kg corp/zi (de 8 ori\* doza maximă recomandată la om de 10 mg în mg/m<sup>2</sup>). Într-un alt studiu efectuat la șobolani, în care șobolanii masculi au fost tratați cu besilat de amlodipină timp de 30 de zile la o doză comparabilă cu doza la om în mg/kg corp, s-a constatat scăderea concentrațiilor plasmatice ale hormonului foliculino- stimulant și a testosteronului, precum și scăderea densității spermatozoizilor și a numărului de spermatozoizi maturi și celule Sertoli.

#### Carcinogeneză, mutageneză

Șobolanii și șoarecii tratați cu amlodipină administrată în hrană timp de doi ani, la concentrații calculate pentru a asigura doze zilnice de 0,5, 1,25 și 2,5 mg/kg corp/zi, nu au prezentat nicio dovadă de carcinogenitate. Cea mai mare doză (pentru șoareci, similară, iar pentru șobolani de două ori\* doza clinică maximă recomandată de 10 mg în mg/m<sup>2</sup>) a fost apropiată de doza maximă tolerată pentru șoareci,



dar nu și pentru șobolani. Studiile privind mutagenitatea nu au evidențiat efecte legate de medicament la nivelul genelor sau cromozomilor.

\*Pe bază greutateii pacientului de 50 kg

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

*Nucleul comprimatului:*

Carbonat de calciu  
Celuloză microcristalină  
Croscarmeloză sodică  
Hidroxiopropilceluloză  
Polisorbat 80  
Amidon pregelatinizat  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

*Film de acoperire pentru comprimatele de 5 mg/10 mg:*

Opadry II alb 85F18422 conține:  
-Alcool polivinilic parțial hidrolizat  
-Macrogol 4000  
-Dioxid de titan (E171)  
-Talc

*Film de acoperire pentru comprimatele de 10 mg/10 mg:*

Opadry II albastru 85F20400 conține:  
-Alcool polivinilic parțial hidrolizat  
-Macrogol 4000  
-Dioxid de titan (E171)  
-Talc  
-Lac de aluminiu indigo carmin (E132)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioadă de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

### Lirtonen 5 mg/10 mg comprimate filmate:

Comprimatele sunt ambalate în blistere din OPA/Al/PVC//aluminu.

Cutia de carton conține 30 sau 90 de comprimate filmate ambalate în blistere și un prospect.

### Lirtonen 10 mg/10 mg comprimate filmate:

Comprimatele sunt ambalate în blistere din OPA/Al/PVC//aluminu.

Cutia de carton conține 30 sau 90 de comprimate filmate ambalate în blistere și un prospect.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Alkaloid – INT d.o.o.,

Šlandrova ulica 4, 1231 Ljubljana – Črnuče,

Slovenia

Tel.: + 386 1 300 42 90

Fax: + 386 1 300 42 91

email: info@alkaloid.si

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15213/2023/01-02

15214/2023/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Noiembrie 2023

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2023