

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amlator 10 mg/5 mg potahované tablety

Amlator 10 mg/10 mg potahované tablety

Amlator 20 mg/5 mg potahované tablety

Amlator 20 mg/10 mg potahované tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Amlator 10 mg/5 mg potahované tablety:

Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 10 mg (jako atorvastatinum lysinicum) a amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas).

Amlator 10 mg/10 mg potahované tablety:

Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 10 mg (jako atorvastatinum lysinicum) a amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas).

Amlator 20 mg/5 mg potahované tablety:

Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 20 mg (jako atorvastatinum lysinicum) a amlodipinum 5 mg (jako amlodipini besilas).

Amlator 20 mg/10 mg potahované tablety:

Jedna potahovaná tableta obsahuje atorvastatinum 20 mg (jako atorvastatinum lysinicum) a amlodipinum 10 mg (jako amlodipini besilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Amlator 10 mg/5 mg potahované tablety jsou bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 9,00 mm. Na jedné straně vyraženo "CE3", druhá strana hladká.

Amlator 10 mg/10 mg potahované tablety jsou bílé, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru přibližně 9,00 mm. Na jedné straně vyraženo "CE5", druhá strana hladká.

Amlator 20 mg/5 mg potahované tablety jsou bílé, podlouhlé, bikonvexní potahované tablety, velikost přibližně 15,5 x 8,0 mm. Na jedné straně vyraženo "CE4", druhá strana hladká.

Amlator 20 mg/10 mg potahované tablety jsou bílé, podlouhlé, bikonvexní potahované tablety, velikost přibližně 15,5 x 8,0 mm. Na jedné straně vyraženo "CE6", druhá strana hladká.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Amlator je indikován k substituční terapii u těch pacientů s hypertenzí (s chronickým stabilním onemocněním koronárních tepen nebo bez něj, anebo s Prinzmetalovou anginou), kteří jsou

adekvátně kontrolování současným podáváním amlodipinu a atorvastatinu ve stejné dávce, jaká je obsažena v kombinaci a mají současně jeden z následujících stavů:

- primární hypercholesterolemie (včetně familiární hypercholesterolemie (heterozygotní forma) nebo kombinovaná (smíšená) hyperlipidemie (odpovídající typu IIa nebo typu IIb podle Fredricksona).
- homozygotní familiární hypercholesterolemie.
- potřeba prevence kardiovaskulárních příhod u dospělých pacientů, u kterých je odhadované vysoké riziko vzniku první kardiovaskulární příhody (viz bod 5.1), jako doplněk k úpravě dalších rizikových faktorů.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Amlator není určen pro počáteční terapii. Dávka přípravku Amlator má být stanovena titrací jednotlivých léčivých látek na základě dávkování a způsobu podání amlodipinu a atorvastatinu.

V případě potřeby úpravy dávky léčivých látek obsažených v kombinovaném přípravku z jakékoli příčiny (např. nově diagnostikovaná komorbidita, interakce atd.) je třeba pacienty pro novou titraci dávek převést na monokomponentní přípravky a k fixní kombinaci se vrátit až tehdy, kdy upravené dávky jsou stabilní, pokud je to vhodné.

### Dávkování

V souladu s výsledky titrace dávek je doporučená dávka jedna tableta přípravku Amlator 10 mg/5 mg, Amlator 10 mg/10 mg, Amlator 20 mg/5 mg nebo Amlator 20 mg/10 mg denně.

Maximální denní dávka je 1 tableta přípravku Amlator 20 mg/10 mg denně.

### *Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky*

U pacientů užívajících antivirotika elbasvir/grazoprevir proti hepatitidě C souběžně s atorvastatinem nesmí dávka atorvastatinu překročit 20 mg/den (viz body 4.4 a 4.5). Maximální denní dávka je 1 tableta přípravku Amlator 20 mg/10 mg.

### *Starší pacienti*

Účinnost a bezpečnost u pacientů starších než 70 let užívajících doporučené dávky je podobná té, která je u obecné populace. Dávka amlodipinu se má zvyšovat opatrně (viz body 4.4 a 5.2).

### *Pediatriká populace*

Účinnost a bezpečnost přípravku Amlator u dětí mladších než 18 let nebyla dosud stanovena.

### *Porucha funkce jater*

Je třeba opatrnosti při podávání atorvastatinu pacientům s poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2). Atorvastatin je kontraindikovaný u pacientů s aktivním onemocněním jater (viz bod 4.3).

U amlodipinu nebylo ještě doporučení týkající se dávkování u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater stanoveno; proto se má dávka stanovovat opatrně a má se začínat na spodní hranici dávkovacího rozmezí (viz body 4.4 a 5.2). Při stanovení optimální počáteční a udržovací dávky u pacientů s poruchou funkce jater, je třeba dávku vytitrovat individuálně pro každého pacienta za použití volné kombinace atorvastatinu a amlodipinu.

Farmakokinetika amlodipinu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyla studována. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je třeba začínat nejnižší dávkou amlodipinu a tuto pomalu titrovat.

### *Porucha funkce ledvin*

Změny koncentrací amlodipinu v plasmě nejsou v souladu se stupněm poruchy funkce ledvin a onemocnění ledvin neovlivňuje koncentraci atorvastatinu v plasmě ani jeho účinek na lipidy. Proto není potřeba úprava dávek (viz bod 4.4).

Amlodipin není dialyzovatelný.

#### Způsob podání

Přípravek Amlator se může užívat kdykoli v průběhu dne (ale nejlépe ve stejnou denní dobu), bez závislosti na příjmu potravy.

### **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na dihydropyridiny nebo statiny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- Těžká hypotenze,
- Šok (včetně kardiogenního šoku),
- Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. pokročilá aortální stenóza),
- Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu,
- Aktivní jaterní onemocnění nebo neobjasněné přetrvávající zvýšení sérových transamináz na více než trojnásobek horních normálních hodnot (viz bod 4.4),
- Těhotenství, období kojení a ženy ve fertilním věku, které neužívají vhodnou kontracepční metodu (viz bod 4.6).
- Současné užívání s antivirotyky glekaprevirem/pibrentasvirem proti hepatitidě C.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Hypertenzní krize

Bezpečnost a účinnost amlodipinu u hypertenzní krize nebyla stanovena.

#### Srdeční selhání

Pacienti se srdečním selháním mají být léčeni s opatrností. V dlouhodobé, placebem kontrolované studii u pacientů se závažným srdečním selháním stupně NYHA III a IV byl vyšší výskyt hlášení edému plic ve skupině léčené amlodipinem než ve skupině s placebem (viz bod 5.1). Blokátory kalciového kanálu, včetně amlodipinu, je třeba používat s opatrností u pacientů s městnavým srdečním selháním, protože mohou zvyšovat riziko kardiovaskulárních příhod v budoucnosti a riziko mortality.

#### Vliv na játra

Před zahájením léčby atorvastatinem by měly být provedeny funkční jaterní testy a dále by měly být pravidelně kontrolovány. Je třeba provést funkční jaterní testy u pacientů, u kterých se objeví během léčby přípravkem Amlator známky nebo příznaky svědčící pro jaterní onemocnění. Pacienti, u kterých se objeví zvýšené hladiny transamináz, by měli být sledováni, dokud se abnormality neupraví. Pokud přetrvává více než trojnásobně zvýšená hladina jaterních transamináz (enzymů ALT nebo AST) oproti horní hranici normálních hodnot (ULN), je doporučeno snížit dávku nebo ukončit léčbu přípravkem Amlator (viz bod 4.8).

U pacientů s poškozením jaterní funkce je prodloužený poločas amlodipinu a jsou vyšší hodnoty AUC; doporučené dávkování nebylo stanoveno. Amlodipin je proto třeba podávat v počáteční dávce na dolní hranici dávkovacího rozmezí a je třeba opatrnosti jak při počáteční léčbě, tak při zvyšování dávky. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater může být třeba pomalá titrace dávky a pečlivé monitorování.

Přípravek Amlator by měl být podáván s opatrností u pacientů, kteří konzumují značné množství alkoholu a/nebo mají v anamnéze jaterní onemocnění.

#### Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (studie SPARCL)

Z post-hoc analýzy podtypů cévních mozkových příhod u pacientů bez ischemické choroby srdeční s nedávno prodělanou cévní mozkovou příhodou nebo s transitorní ischemickou atakou (TIA) vyplývá, že existuje vyšší incidence hemoragické CMP u pacientů, kteří zahájili léčbu atorvastatinem v dávce 80 mg než u placebo. Toto zvýšené riziko bylo zaznamenáno především u pacientů s hemoragickou CMP nebo lakunárním infarktem prodělanými před vstupem do studie. U pacientů s prodělanou hemoragickou CMP nebo lakunárním infarktem je poměr rizika a přínosu užívání atorvastatinu v dávce 80 mg nejistý a před zahájením léčby je nutné vzít v úvahu případné riziko hemoragické CMP (viz bod 5.1).

#### Starší pacienti

U starších pacientů je třeba zvyšovat dávky opatrně (viz body 4.2 a 5.2).

#### Pediatriká populace

Přípravek Amlator není doporučený k užití u dětí.

V 3leté studii nebyl na základě hodnocení celkového zrání a vývoje, hodnocení dle Tannerovy stupnice, a měření tělesné výšky a hmotnosti pozorován žádný klinicky významný účinek na růst a pohlavní dozrávání. (viz bod 4.8).

#### Selhání ledvin

Amlodipin může být u těchto pacientů užíván v normálních dávkách. Změny koncentrací amlodipinu v plasmě nejsou v souladu se stupněm poruchy funkce ledvin. Amlodipin není odstranitelný dialýzou.

#### Vliv na kosterní svalstvo

Atorvastatin, stejně jako ostatní zástupci inhibitorů HMG-CoA reduktázy, může mít ve vzácných případech vliv na kosterní svalstvo a může vyvolávat myalgie, myozitidy a myopatie, které mohou progredovat do rhabdomyolýzy – potenciálně život ohrožující stav charakterizovaný výrazně zvýšenými hladinami kreatinkinázy (CK) (>10x ULN - horní hranice normálních hodnot), myoglobinemií a myoglobinurií, který může vyústit v renální selhání.

Výskyt imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (IMNM) v průběhu nebo po ukončení léčby některými statiny byl hlášen velmi vzácně. Klinicky je IMNM charakterizována perzistentní proximální svalovou slabostí a zvýšením sérové kreatinkinázy, které přetrvává navzdory přerušení léčby statiny.

#### Před zahájením léčby

Amlator je třeba předepisovat s opatrností u pacientů s predisponujícími faktory pro vznik rhabdomyolýzy. Před zahájením léčby pomocí statinů je nutné změřit hladinu kreatinkinázy (CK) v následujících případech:

- porucha funkce ledvin;
- hypotyreóza;
- osobní nebo rodinná anamnéza dědičného svalového onemocnění;
- svalová toxicita způsobená statiny nebo fibráty v anamnéze;
- jaterní onemocnění v anamnéze a/nebo konzumace značného množství alkoholu;
- u starších pacientů (věk > 70 let), nezbytnost tohoto opatření je třeba zvážit podle přítomnosti dalších faktorů predisponujících pro vznik rhabdomyolýzy.
- stavy, kdy může dojít ke zvýšení hladin v plasmě, jako jsou interakce (viz bod 4.5) a zvláštní populace včetně genetických subpopulací (viz bod 5.2).

V těchto případech je třeba zvážit poměr rizika ku prospěchu léčby a pacienty s touto anamnézou je doporučeno klinicky monitorovat. Jsou-li hladiny CK již před zahájením terapie významně zvýšené ( $> 5x$  ULN), léčba by neměla být zahájena.

#### Měření kreatinkinázy

Plasmatická hladina kreatinkinázy (CK) by neměla být měřena po namáhavém cvičení, nebo za přítomnosti jiné pravděpodobné příčiny zvýšení hladiny CK, jež by mohla ztěžovat správnou interpretaci výsledných hodnot. Jsou-li hladiny CK významně zvýšené již před začátkem léčby ( $> 5x$  ULN), je potřeba tyto hodnoty potvrdit opakovaným měřením během následujících 5-7 dnů.

#### Opatření během léčby

- Pacient musí být na začátku terapie poučen o nutnosti okamžitého hlášení výskytu bolesti svalů, svalových křečí nebo svalové slabosti, zvláště jsou-li tyto stavy provázeny malátností a horečkou.
- Objeví-li se tyto symptomy během léčby přípravkem Amlator, je třeba změřit hladiny CK. Jsou-li hladiny CK významně zvýšené ( $> 5x$  ULN), léčbu je třeba přerušit.
- Jsou-li svalové symptomy závažné a snižují-li denní komfort pacienta, je třeba uvážit přerušeni léčby, i když hladiny CK jsou  $\leq 5x$  ULN.
- Pokud tyto příznaky vymizí a hladiny CK se vrátí k normě, je možné zvážit další podávání přípravku Amlator v nejnižších dávkách, je však nutné pečlivé sledování pacienta.
- Je třeba přerušit podávání atorvastatinu, pokud dojde ke klinicky významnému zvýšení hladiny CK ( $> 10x$  ULN) nebo pokud je diagnostikována rhabdomyolýza nebo je na ni podezření.

#### Souběžná léčba s jinými léčivými přípravky

Riziko vzniku rhabdomyolýzy se zvyšuje, pokud je atorvastatin podáván současně s některými léky, které mohou zvyšovat plasmatické koncentrace atorvastatinu, jako jsou: silné inhibitory CYP3A4 nebo transportní proteiny (např. cyklosporin, telithromycin, erytromycin, klarithromycin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol nebo inhibitory HIV proteáz včetně ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru, tipranaviru/ritonaviru atd.). Riziko vzniku myopatie může být také zvýšené při současném užívání gemfibrozilu a ostatních derivátů kyseliny fibrové, antivirotik k léčbě hepatitidy C (bocepreviru, telapreviru, elbasviru/grazopreviru), erythromycinu, niacinu nebo ezetimibu. Je-li to možné, je třeba místo těchto léčivých přípravků použít alternativní terapii (bez interakcí).

V případě, že je podávání těchto léčivých přípravků současně s atorvastatinem nezbytné, je třeba pečlivě zvážit přínosy a rizika souběžné medikace. Pokud jsou pacienti léčeni přípravky, které zvyšují plasmatickou koncentraci atorvastatinu, je doporučována nižší maximální dávka atorvastatinu. Navíc, v případě silných inhibitorů CYP3A4, je třeba zvážit nižší počáteční dávku a je doporučeno vhodné klinické monitorování těchto pacientů (viz bod 4.5).

Přípravek Amlator se nesmí podávat současně se systémovou léčbou kyselinou fusidovou nebo během 7 dnů po ukončení léčby kyselinou fusidovou. U pacientů, u kterých je systémové podání kyseliny fusidové považováno za nezbytné, se musí po dobu léčby kyselinou fusidovou přerušit léčba statinem. Byly hlášeny případy rhabdomyolýzy (včetně fatálních) u pacientů užívajících současně kyselinu fusidovou a statiny (viz bod 4.5). Pacienta je třeba poučit, aby ihned vyhledal lékařskou pomoc, pokud se u něj objeví jakékoli příznaky svalové slabosti, bolesti nebo citlivosti svalů. Léčbu statinem je možné znovu zahájit 7 dní po poslední dávce kyseliny fusidové. Za výjimečných okolností, kdy je potřebné dlouhodobé systémové podávání kyseliny fusidové, např. při léčbě závažných infekcí, lze v individuálních případech zvážit současné podávání přípravku Amlator a kyseliny fusidové pod pečlivým lékařským dohledem.

### Intersticiální onemocnění plic

Po užití některých statinů byly hlášeny výjimečné případy intersticiálního onemocnění plic, především u dlouhodobé léčby (viz bod 4.8). Projevy mohou zahrnovat dušnost, neproduktivní kašel a zhoršení celkového zdravotního stavu (únava, úbytek tělesné hmotnosti a horečka). Je-li u pacienta podezření rozvoje intersticiálního onemocnění plic, je nutné léčbu statiny ukončit.

### Diabetes mellitus

Kombinace atorvastatinu a amlodipinu nebyla studována u diabetických pacientů, proto je třeba při léčbě této populace pacientů opatrnost.

Některé důkazy naznačují, že statiny zvyšují hladinu glukosy v krvi a u některých pacientů s vysokým rizikem vzniku diabetu, mohou vyvolat hyperglykémii, která již vyžaduje diabetologickou péči. Toto riziko však nepřevažuje nad prospěchem léčby statiny - redukcí kardiovaskulárního rizika a není proto důvod pro ukončení léčby statiny. Pacienti se zvýšeným rizikem pro vznik diabetu (glukosa nalačno 5,6 až 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze) mají být klinicky a biochemicky monitorováni v souladu s národními doporučeními.

### Pomocná látka

Tento přípravek obsahuje sodnou sůl karboxymethylškrobu.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

V lékové interakční studii u zdravých jedinců vedlo současné podání 80 mg atorvastatinu a 10 mg amlodipinu k 18%nímu zvýšení AUC atorvastatinu. Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu a 80 mg atorvastatinu vedlo k nevýznamným změnám farmakokinetických parametrů atorvastatinu v ustáleném stavu.

Nebyly provedeny žádné studie lékových interakcí kombinace atorvastatin/amlodipin s ostatními léčivými přípravky, nicméně byly provedeny studie, které sledovaly interakce samotného amlodipinu nebo atorvastatinu, jak je popsáno níže.

### Interakce spojené s amlodipinem

#### Účinky jiných léčivých přípravků na amlodipin

##### *Inhibitory CYP3A4*

Současné podávání amlodipinu a silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 (inhibitory proteáz, azolová antimykotika, makrolidy jako je erythromycin nebo klarithromycin, verapamil nebo diltiazem) může významně zvýšit expozici amlodipinu a tím zvýšit riziko vzniku hypotenze. Klinický význam těchto farmakokinetických variací může být větší u starších pacientů. Proto může být třeba klinické monitorování a přizpůsobení dávky.

Klarithromycin je inhibitor CYP3A4. U pacientů užívajících klarithromycin současně s amlodipinem existuje zvýšené riziko hypotenze. Jestliže je amlodipin podáván současně s klarithromycinem, doporučuje se pečlivě pacienty sledovat.

##### *Induktory CYP3A4*

Při souběžné léčbě se známými induktory CYP3A4 se mohou měnit plasmatické koncentrace amlodipinu. Proto je zapotřebí během souběžné léčby, zejména silnými induktory CYP3A4 (např. rifampicin, třezalka tečkovaná), a po ní monitorovat krevní tlak a případně zvážit úpravu dávky.

Současné užívání amlodipinu s grapefruitem či grapefruitovou šťávou není doporučeno, protože u některých pacientů může vést k vyšší biologické dostupnosti amlodipinu působící větší pokles krevního tlaku.

Dantrolen (infuze): U zvířat byla po podání verapamilu a intravenózního dantrolenu pozorována komorová fibrilace a kardiovaskulární kolaps ve spojení s hyperkalemií. Vzhledem k riziku hyperkalemie se doporučuje vyhnout se užití blokátorů kalciového kanálu jako je amlodipin u pacientů náchylných ke vzniku maligní hypertermie a při léčbě maligní hypertermie.

#### Účinek amlodipinu na jiné léčivé přípravky

Antihypertenzivní účinek amlodipinu se sčítá s antihypertenzivním účinkem jiných léčivých přípravků, které mají antihypertenzivní účinky.

#### *Takrolimus*

Při současném užívání takrolimu s amlodipinem existuje riziko zvýšení hladiny takrolimu v krvi, ale farmakokinetický mechanismus této interakce není plně znám. Aby se zamezilo toxicitě takrolimu, je u pacientů léčených takrolimem při současném podávání amlodipinu třeba monitorovat hladiny takrolimu v krvi a v případě potřeby upravit dávkování takrolimu.

#### Inhibitory mTOR (Mammalian Target of Rapamycin)

Inhibitory mTOR jako sirolimus, everolimus a temsirolimus jsou substráty CYP3A. Amlodipin je slabý inhibitor CYP3A. Současná léčba inhibitory mTOR a amlodipinem může zvýšit expozici inhibitorům mTOR.

#### *Cyklosporin*

U cyklosporinu a amlodipinu nebyly provedeny žádné studie interakcí u zdravých dobrovolníků nebo jiných populací s výjimkou pacientů po transplantaci ledviny, kde byla pozorována proměnlivá zvýšení koncentrace (průměr 0% - 40%) cyklosporinu. U pacientů po transplantaci ledviny je třeba vzít v úvahu monitorování hladin cyklosporinu a může být třeba dávku cyklosporinu snížit.

#### *Simvastatin*

Současné podávání opakovaných dávek 10 mg amlodipinu s 80 mg simvastatinu vedlo k 77 % zvýšení expozice simvastatinu ve srovnání s podáním samotného simvastatinu. Dávka simvastatinu u pacientů užívajících amlodipin je omezena na 20 mg denně.

V klinických studiích interakcí neovlivňoval amlodipin farmakokinetiku atorvastatinu, digoxinu nebo warfarinu.

#### Interakce spojené s atorvastatinem

##### Účinky jiných léčivých přípravků na atorvastatin

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátem pro hepatické transportéry: transportní polypeptidy organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatinu jsou substrátem pro OATP1B1. Atorvastatin je rovněž substrátem proteinu MDR1 (multi-drug resistance protein 1) a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein), což může omezit vstřebávání atorvastatinu ve střevech a jeho biliární clearance (viz bod 5.2). Současné podávání léčivých přípravků, které jsou inhibitory CYP3A4 nebo transportních proteinů může zvyšovat plasmatické koncentrace atorvastatinu a riziko myopatie. Riziko se může zvyšovat rovněž současným podáváním atorvastatinu s jinými léčivými přípravky, které mohou myopatii vyvolávat, jako jsou deriváty kyseliny fibrové a ezetimib (viz bod 4.4).

#### *Inhibitory CYP3A4*

Ukázalo se, že silné inhibitory CYP3A4 vedou ke značně zvýšeným koncentracím atorvastatinu (viz tabulka 1 a podrobnější informace níže). Je-li to možné, je třeba se vyhnout současnému podávání

silných inhibitorů CYP3A4 (např. cyklosporinu, telithromycinu, klarithromycinu, delavirdinu, stiripentolu, ketokonazolu, vorikonazolu, itraconazolu, posakonazolu, některých antivirotik používaných k léčbě hepatitidy C (např. elbasviru/grazopreviru) a inhibitorů HIV proteáz včetně ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru atd.). V případě, že není možné se podávání těchto léčivých přípravků současně s atorvastatinem vyhnout, je třeba zvážit nižší počáteční a maximální dávku atorvastatinu a je doporučeno tyto pacienty vhodným způsobem klinicky monitorovat (viz tabulka 1).

Středně silné inhibitory CYP3A4 (např. erythromycin, diltiazem, verapamil a flukonazol) mohou zvyšovat plasmatické koncentrace atorvastatinu (viz tabulka 1). Při užití erythromycinu v kombinaci se statiny bylo pozorováno zvýšené riziko myopatie. Interakční studie hodnotící účinek amiodaronu nebo verapamilu na atorvastatin nebyly provedeny. Amiodaron a verapamil jsou známy tím, že inhibují účinek CYP3A4 a současné podávání s atorvastatinem může vést ke zvýšené expozici atorvastatinu. Proto je při současném podávání se středně silnými inhibitory CYP3A4 třeba zvážit nižší maximální dávky atorvastatinu a vhodné klinické monitorování pacienta. Odpovídající klinické monitorování je doporučeno na počátku léčby inhibitory nebo po změně jejich dávky.

#### *Induktory CYP3A4*

Současné podávání atorvastatinu s induktory cytochromu P 450 3A (např. efavirenz, rifampicin, třezalka tečkovaná) může vést k proměnlivým snížením plasmatických koncentrací atorvastatinu. S ohledem na duální mechanismus interakce rifampicinu (indukce cytochromu P450 3A a inhibice transportéru jaterního vychytávání OATP1B1) se doporučuje současné podávání atorvastatinu s rifampicinem, neboť opožděné podání atorvastatinu po podání rifampicinu bylo spojeno s významným snížením plasmatických koncentrací atorvastatinu. Nicméně, účinek rifampicinu na koncentrace atorvastatinu v hepatocytech není znám a pokud se není možné vyhnout současnému podávání, je třeba pacienta pečlivě sledovat s ohledem na účinnost.

#### *Inhibitory transportérů*

Inhibitory transportních proteinů (např. cyklosporin) mohou zvyšovat systémovou expozici atorvastatinu (viz tabulka 1). Účinek inhibice jaterních transportérů vychytávání na koncentrace atorvastatinu v hepatocytech není známý. Pokud není možné se vyhnout současnému podávání, je doporučeno snížení dávky a klinické monitorování účinku (viz Tabulka 1).

#### *Gemfibrozil/deriváty kyseliny fibrové*

Použití fibrátů samotných je občas spojováno s nežádoucími účinky na svaly, včetně rhabdomyolýzy. Riziko těchto nežádoucích účinků na svaly může být při současném podání derivátů kyseliny fibrové a atorvastatinu zvýšené. Pokud se současnému podávání nelze vyhnout, je třeba užít nejnižší dávku atorvastatinu, která povede k dosažení terapeutického cíle, a pacienty je třeba pečlivě sledovat (viz bod 4.4).

#### *Ezetimib*

Podávání samotného ezetimibu je spojováno s nežádoucími účinky na svaly, včetně rhabdomyolýzy. Riziko těchto nežádoucích účinků na svaly může být při současném užití ezetimibu a atorvastatinu zvýšené. Je doporučeno pečlivé klinické sledování těchto pacientů.

#### *Kolestipol*

Plasmatická koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů byla snížena (poměr koncentrace atorvastatinu: 0,74) při současném užívání atorvastatinu s kolestipolem. Nicméně účinek na lipidy byl vyšší při současném podávání atorvastatinu a kolestipolu než u podání každého přípravku samostatně.

#### *Kyselina fusidová*

Riziko myopatie včetně rhabdomyolýzy se při současném systémovém podávání kyseliny fusidové se statiny může zvyšovat. Mechanismus této interakce (zda jde o interakci farmakodynamickou nebo farmakokinetickou nebo obě) není dosud znám. U pacientů léčených touto kombinací byla hlášena rhabdomyolýza (včetně několika úmrtí).



Pokud je systémová léčba kyselinou fusidovou nezbytná, musí se po dobu léčby kyselinou fusidovou vysadit léčba atorvastatinem. **Viz také bod 4.4.**

#### *Kolchicin*

Ačkoli interakční studie atorvastatinu a kolchicinu nebyly provedeny, byly hlášeny případy myopatie u atorvastatinu podávaného současně s kolchicinem a při předepisování atorvastatinu s kolchicinem je třeba opatrnost.

#### Účinek atorvastatinu na současně podávané léčivé přípravky

##### *Digoxin*

Současné opakované užívání digoxinu a 10 mg atorvastatinu mírně zvýšilo koncentrace digoxinu v rovnovážném stavu. Pacienty léčené digoxinem je nutné přiměřeně kontrolovat.

##### *Perorální kontraceptiva*

Současné užívání atorvastatinu a perorálních kontraceptiv vede ke zvýšení koncentrace norethisteronu a ethinylestradiolu v plasmě.

##### *Warfarin*

V klinické studii u pacientů s chronickou terapií warfarinem způsobilo současné podávání 80 mg atorvastatinu denně a warfarinu malé zkrácení protrombinového času asi o 1,7 sekund během prvních 4 dnů, stav se normalizoval v průběhu 15 dnů léčby atorvastatinem. Ačkoli byly hlášeny jen velmi vzácně případy klinicky významných interakcí s antikoagulancii, je třeba u pacientů užívajících kumarinová antikoagulancia vyšetřit protrombinový čas před začátkem léčby atorvastatinem a dostatečně často během začátku léčby, aby se zajistilo, že nedochází k významným změnám protrombinového času. Jakmile dojde k ustálení hodnoty protrombinového času, může být sledovaný v intervalech, které jsou u pacientů léčených kumarinovými antikoagulancii obvyklé. Pokud dojde ke změně dávky atorvastatinu nebo je léčba přerušena, je třeba celý proces zopakovat. Léčba atorvastatinem nebyla spojena u pacientů, kteří antikoagulancia neužívají, s krvácením nebo změnami protrombinového času.

Tabulka 1: Účinek současně užívaných léčivých přípravků na farmakokinetiku atorvastatinu

Současně užívaný léčivý přípravek a dávkovací schéma	Atorvastatin		
	Dávka (mg)	Poměr AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické doporučení <sup>#</sup>
Tipranavir 500 mg 2 x denně/ ritonavir 200 mg 2 x denně, 8 dní (dny 14-21)	40 mg 1. den, 10 mg 20. den	9,4	V případě, že současné podávání s atorvastatinem je nezbytné, nemá se překročit dávka 10 mg atorvastatinu denně. Doporučuje se klinické sledování těchto pacientů.
Telaprevir 750 mg po 8 hodinách, 10 dní	20 mg, jedna dávka	7,9	
Cyklosporin 5,2 mg/kg/den, stabilní dávka	10 mg jednou denně po dobu 28 dnů	8,7	
Glekaprevir 400 mg jednou denně / pibrentasvir 120 mg jednou denně, 7 dní	10 mg jednou denně po dobu 7 dní	8,3	Souběžné podávání s přípravky obsahujícími glekaprevir nebo pibrentasvir je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Lopinavir 400 mg 2 x denně/ ritonavir 100 mg 2 x denně, 14 dní	20 mg jednou denně po dobu 4 dní	5,9	V případě, že současné podávání s atorvastatinem je nezbytné, je doporučena nižší udržovací dávka atorvastatinu. Pokud dávky atorvastatinu přesahují 20 mg, je doporučeno klinické sledování těchto pacientů.
Klarithromycin 500 mg 2 x denně, 9 dní	80 mg jednou denně po dobu 8 dní	4,5	
Sachinavir 400 mg 2 x denně/ ritonavir 300 mg 2 x denně od 5-7. dne, zvýšeno na 400 mg 2 x denně 8.den, dny 4-18, 30 minut po užití atorvastatinu	40 mg jednou denně po dobu 4 dní	3,9	
Darunavir 300 mg 2 x denně/ ritonavir 100 mg 2 x denně, 9 dní	10 mg jednou denně po dobu 4 dní	3,4	
Itrakonazol 200 mg jednou denně, 4 dny	40 mg, jedna dávka	3,3	
Fosamprenavir 700 mg 2 x denně/ ritonavir 100 mg 2 x denně, 14 dní	10 mg jednou denně po dobu 4 dní	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg 2 x denně, 14 dní	10 mg jednou denně po dobu 4 dní	2,3	V případě, že současné podávání s atorvastatinem je nezbytné, je doporučena nižší udržovací dávka atorvastatinu. Pokud dávky atorvastatinu přesahují 40 mg, je doporučeno klinické sledování těchto pacientů.
Elbasvir 50 mg jednou denně / grazoprevier 200 mg jednou denně, 13 dní	10 mg jednorázově	1,95	
Nelfinavir 1250 mg 2 x denně, 14 dní	10 mg jednou denně po dobu 28 dní	1,74	
Grepfruitová šťáva, 240 ml, jednou denně *	40 mg, jedna dávka	1,37	Během souběžného podávání s přípravky obsahujícími elbasvir nebo grazoprevier nesmí dávka atorvastatinu přesáhnout denní dávku 20 mg.
Diltiazem 240 mg jednou denně, 28 dní	40 mg, jedna dávka	1,51	Žádné specifické doporučení.
Erythromycin 500 mg 4 x denně, 7 dní	10 mg, jedna dávka	1,33	Není doporučeno současné požití velkého množství grepfruitové šťávy a atorvastatinu.
Amlodipin 10 mg, jedna dávka	80 mg, jedna dávka	1,18	Na začátku terapie a po úpravě dávky diltiazemu je doporučeno pečlivé klinické sledování těchto pacientů.
Cimetidin 300 mg 4 x denně, 2 týdny	10 mg jednou denně po dobu 2 týdnů	1,00	Je doporučena nižší maximální dávka a klinické sledování těchto pacientů.
			Žádné specifické doporučení.

Kolestipol 10 g 2 x denně, 24 týdnů	40 mg 1 x denně po dobu 8 týdnů	0,74**	Žádné specifické doporučení.
Antacida obsahující hořčík a hydroxidy hliníku, 30 ml 4 x denně, 17 dní	10 mg jednou denně po dobu 15 dní	0,66	Žádné specifické doporučení.
Efavirenz 600 mg jednou denně, 14 dní	10 mg po dobu 3 dní	0,59	Žádné specifické doporučení.
Rifampicin 600 mg jednou denně, 7 dní (souběžné podávání)	40 mg, jedna dávka	1,12	Pokud se nelze vyhnout současnému podávání, je současné podávání rifampicinu a atorvastatinu doporučeno za klinického sledování.
Rifampicin 600 mg jednou denně, 5 dní (dávky oddělené)	40 mg, jedna dávka	0,20	
Gemfibrozil 600 mg 2 x denně, 7 dní	40 mg, jedna dávka	1,35	U těchto pacientů je doporučena nižší počáteční dávka a klinické sledování.
Fenofibrát 160 mg jednou denně, 7 dní	40 mg, jedna dávka	1,03	U těchto pacientů je doporučena nižší počáteční dávka a klinické sledování.
Boceprevir 800 mg 3 x denně, 7 dní	40 mg, jedna dávka	2,3	Doporučuje se nižší zahajovací dávka a klinické sledování pacientů. Dávka atorvastatinu nesmí při současném podávání s boceprevirem překročit denní dávku 20 mg.

& Představuje poměr léčby (současné podávání léku plus atorvastatinu versus atorvastatin samotný).

# Klinická významnost viz body 4.4 a 4.5.

\* Obsahuje jednu nebo více komponent, které inhibují CYP3A4 a může zvýšit plasmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP3A4. Příjem jedné skleničky 240 ml grepfruitové šťávy vedl také ke snížení AUC o 20,4 % u aktivního orthohydroxy metabolitu. Velká množství grepfruitové šťávy (více než 1,2 l denně po dobu 5 dní) vedla ke zvýšení AUC atorvastatinu 2,5krát a aktivních inhibitorů HMG-CoA reduktáz (atorvastatin a metabolity) 1,3x.

\*\* Poměr založený na jednom vzorku odebraném za 8–16 h po dávce.

Tabulka 2: Účinek atorvastatinu na farmakokinetiku současně podávaných léčivých přípravků

Atorvastatin a dávkovací schéma	Současně užívaný léčivý přípravek		
	Léčivý přípravek/dávka (mg)	Poměr AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické doporučení
80 mg jednou denně po dobu 10 dní	Digoxin 0,25 mg jednou denně, 20 dní	1,15	Pacienty užívající digoxin je třeba pečlivě sledovat.
40 mg jednou denně po dobu 22 dní	Perorální kontraceptivum jednou denně, 2 měsíce	1,28	Žádné specifické doporučení.
	norethisteron 1 mg ethinylestradiol 35 µg	1,19	

80 mg jednou denně po dobu 15 dní	*Fenazon 600 mg, jedna dávka	1,03	Žádné specifické doporučení.
10 mg, jedna dávka	Tipranavir 500 mg 2x denně, 7 dní	1,08	Žádné specifické doporučení.
10 mg jednou denně po dobu 4 dní	Fosampranavir 1400 mg, 2xdenně, 14 dní	0,73	Žádné specifické doporučení.
10 mg jednou denně po dobu 4 dní	Fosampranavir 700 2xdenně/ritonavir 100 mg 2xdenně, 14 dní	0,99	Žádné specifické doporučení.

‡ Představuje poměr léčby (současné podávání léku plus atorvastatinu versus atorvastatin samotný).

\* Současné podávání opakovaných dávek atorvastatinu a fenazonu vedlo k malému nebo nedetekovatelnému účinku na clearance fenazonu.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Amlator je kontraindikován v těhotenství a během kojení (viz bod 4.3).

##### Ženy v reprodukčním věku

Ženy v reprodukčním věku by měly během léčby používat vhodné antikoncepční prostředky (viz bod 4.3).

##### Těhotenství

Bezpečnost atorvastatinu a amlodipinu u člověka v době těhotenství nebyla stanovena.

Ve studiích na zvířatech byla při vysokých dávkách pozorována reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

Atorvastatin je v těhotenství kontraindikovaný (viz bod 4.3). Bezpečnost u těhotných žen nebyla stanovena. U těhotných žen nebyly provedeny žádné kontrolované klinické studie s atorvastatinem. Byla obdržena vzácná hlášení o kongenitálních anomáliích po intrauterinní expozici inhibitorům HMG-CoA reduktázy. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Léčba matky atorvastatinem může snížit fetální hladiny mevalonátu, který je prekurzorem biosyntézy cholesterolu. Aterosklerosa je chronický proces a přerušení podávání léčivých přípravků snižujících hladinu lipidů během těhotenství bude mít zpravidla malý vliv na dlouhodobé riziko spojené s primární hypercholesterolemií.

Z tohoto důvodu nemá být atorvastatin podáván ženám těhotným, plánujícím těhotenství a které mohou být těhotné. Léčba atorvastatinem má být po dobu těhotenství nebo dokud není prokázáno, že žena není těhotná, přerušena (viz bod 4.3).

##### Kojení

Amlodipin je vylučován do mateřského mléka. Množství, které z matky přejde do kojence, má odhad interkvartilního rozpětí 3–7 % (max. 15 %) mateřské dávky. Účinek amlodipinu na kojence není známý.

Není známo, zda atorvastatin nebo jeho metabolity přecházejí do mateřského mléka. U potkanů jsou plasmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů podobné koncentracím v mléce (viz bod 5.3). Vzhledem k potenciálně závažným nežádoucím účinkům nemají ženy užívající přípravek Amlator kojit (viz bod 4.3). Atorvastatin je během kojení kontraindikovaný (viz bod 4.3).

##### Fertilita

Atorvastatin ve studiích na zvířatech neovlivňoval samčí ani samičí fertilitu (viz bod 5.3).

U některých pacientů léčených blokátory kalciových kanálů byly hlášeny reverzibilní biochemické změny v hlavičkách spermií. Klinické údaje nejsou dostatečné k posouzení možného účinku

amlodipinu na fertilitu. V jedné studii na potkanech byly nalezeny nežádoucí účinky na samčí fertilitu (viz bod 5.3).

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny studie zabývající se vlivem přípravku na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Amlodipin má malý nebo střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud pacienti užívající amlodipin trpí závratí, bolestí hlavy, únavou nebo nevolností, může být jejich schopnost reagovat ovlivněna. Je doporučena opatrnost zvláště na začátku léčby.

Atorvastatin má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky, které se vyskytly po podání atorvastatinu nebo amlodipinu podaných samostatně, se mohou vyskytnout po podání přípravku Amlator.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby amlodipinem jsou somnolence, závrať, bolest hlavy, palpitace, zčervenání, bolest břicha, nauzea, otok kotníků, edém a únava.

V databázi placebem kontrolovaných klinických studií s atorvastatinem s 16 066 (8 755 atorvastatin versus 7 311 placebo) pacienty, kteří byli léčeni průměrně 53 týdnů, přerušilo léčbu v důsledku nežádoucích účinků 5,2 % pacientů užívajících atorvastatin ve srovnání se 4 % pacientů užívajících placebo.

Následující tabulka ukazuje profil nežádoucích účinků atorvastatinu a amlodipinu na základě údajů z klinických studií a široké postmarketingové zkušenosti.

Odhadnuté frekvence výskytu reakcí jsou seřazeny podle následující konvence:

velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Systém orgánové klasifikace	Frekvence	Nežádoucí účinky u atorvastatinu	Nežádoucí účinky u amlodipinu
<b>Infekce a infestace</b>	Časté	nasofaryngitida	
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	Vzácné Velmi vzácné	trombocytopenie	trombocytopenie, leukopenie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	Časté Velmi vzácné	alergické reakce anafylaktická reakce	alergické reakce
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	Časté Méně časté Velmi vzácné	hyperglykemie hypoglykemie, snížení chuti k jídlu	hyperglykemie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	Méně časté Vzácné	insomnie, noční můry	deprese, změny nálady (včetně úzkosti), insomnie zmatenost
<b>Poruchy nervového systému</b>	Časté Méně časté	bolest hlavy závrať, parestezie, hypestezie, dysgeuzie,	somnolence, závrať, bolest hlavy (zvláště na začátku léčby) synkopa, tremor, dysgeuzie, hypestezie,

	<i>Vzácné</i> <i>Velmi vzácné</i> <i>Není známo</i>	amnezie periferní neuropatie	parestezie  hypertonie (svalová), periferní neuropatie extrapyramidová porucha
<b>Poruchy oka</b>	<i>Časté</i>  <i>Méně časté</i> <i>Vzácné</i>	  rozmazané vidění zhoršení zraku	poruchy zraku (včetně diplopie)
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	<i>Méně časté</i> <i>Velmi vzácné</i>	tinnitus ztráta sluchu	tinnitus
<b>Srdeční poruchy</b>	<i>Časté</i> <i>Méně časté</i>  <i>Velmi vzácné</i>		palpitace arytmie (včetně bradykardie, komorové tachykardie a fibrilace síní) infarkt myokardu
<b>Cévní poruchy</b>	<i>Časté</i> <i>Méně časté</i> <i>Velmi vzácné</i>		zčervenání hypotenze vaskulitida
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	<i>Časté</i> <i>Méně časté</i>	faryngolaryngeální bolest, epistaxe	dyspnoe  kašel, rinitida
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	<i>Časté</i>  <i>Méně časté</i>  <i>Velmi vzácné</i>	průjem, zácpa, flatulence, nauzea, dyspepsie  zvracení, bolest břicha (v epigastriu a v podbřišku), říhání, pankreatitida	bolest břicha, nauzea, dyspepsie, změna střevní motility (včetně průjmu a zácpy) zvracení, sucho v ústech  pankreatitida, gastritida, gingivální hyperplazie
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	<i>Méně časté</i> <i>Vzácné</i> <i>Velmi vzácné</i>	hepatitida cholestáza selhání jater	hepatitida, žloutenka
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	<i>Méně časté</i>  <i>Vzácné</i>  <i>Velmi vzácné</i>	urtikarie, alopecie, kožní vyrážka, pruritus  angioneurotický edém, bulózní dermatitida včetně erythema multiforme, Stevens- Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza	alopecie, purpura, změna barvy kůže, hyperhidrosa, pruritus, rash, ekzantém, urtikarie  angioedém, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida, Stevens- Johnsonův syndrom, Quinckeho edém, fotosenzitivní reakce

	<i>Není známo</i>		toxická epidermální nekrolýza
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	<i>Časté</i>	myalgie, arthralgie, bolest končetiny, svalové křeče, otok kloubů, bolest v zádech	otok kloubů, svalové křeče
	<i>Méně časté</i>	bolest krku, svalová únava	arthralgie, myalgie, bolest v zádech
	<i>Vzácné</i>	myopatie, myozitida, rhabdomyolýza, tendinopatie někdy komplikované rupturou šlach	
	<i>Velmi vzácné</i>	lupus-like syndrom	
	<i>Není známo</i>	imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie*	
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	<i>Méně časté</i>		poruchy mikce, nykturie, polakisurie
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	<i>Méně časté</i>		impotence, gynekomastie
	<i>Velmi vzácné</i>	gynekomastie	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	<i>Velmi časté</i>		otok
	<i>Časté</i>		únava, astenie
	<i>Méně časté</i>	nevolnost, astenie, bolest na hrudi, periferní edém, únava, pyrexie	bolest na hrudi, bolest, nevolnost
<b>Vyšetření</b>	<i>Časté</i>	abnormální jaterní funkční testy**, zvýšení kreatinkinázy v krvi ***	
	<i>Méně časté</i>	pozitivní leukocyty v moči, zvýšení tělesné hmotnosti	zvýšení hmotnosti, snížení hmotnosti
	<i>Velmi vzácné</i>		zvýšení jaterních enzymů ****

\* Viz bod 4.4.

\*\* Stejně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy bylo u pacientů užívajících atorvastatin hlášeno zvýšení transamináz v séru. Tyto změny jsou obvykle mírné, přechodné a nevyžadovaly přerušení léčby. Klinicky významné zvýšení transamináz v séru (> 3x oproti normální hodnotě) se vyskytlo u 0,8% pacientů užívajících atorvastatin. Toto zvýšení bylo závislé na dávce a bylo u všech pacientů reverzibilní.

\*\*\* Podobně jako u jiných inhibitorů HMG-CoA reduktázy bylo u 2,5 % pacientů v klinických studiích užívajících atorvastatin hlášeno zvýšení kreatinkinázy (CK) v séru více než 3krát nad normální hladinu. Hladiny více než 10krát vyšší než je normální rozmezí se vyskytly u 0,4 % pacientů léčených atorvastatinem (viz bod 4.4).

\*\*\*\* Většinou konzistentní s cholestázou

### Pediatrická populace

Pediatrickí pacienti ve věku od 10 do 17 let léčení atorvastatinem měli profil nežádoucích účinků obecně podobný pacientům léčeným placebem. Nejčastější nežádoucí účinky pozorované v obou skupinách byly, bez ohledu na zhodnocení kauzality, infekce. V 3leté studii nebyl na základě hodnocení celkového zrání a vývoje, hodnocení dle Tannerovy stupnice, a měření tělesné výšky a hmotnosti pozorován žádný klinicky významný účinek na růst a pohlavní dozrávání. Profil

bezpečnosti a snášenlivosti byl u pediatrických pacientů podobný známému bezpečnostnímu profilu atorvastatinu u dospělých pacientů.

Databáze klinické bezpečnosti zahrnuje údaje o bezpečnosti u 520 pediatrických pacientů, kterým byl podáván atorvastatin, z nichž 7 pacientů bylo mladších 6 let, 121 pacientů bylo ve věku 6-9 let a 392 pacientů bylo ve věku 10-17 let. Na základě dostupných údajů byly četnost, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí podobné jako u dospělých.

V souvislosti s užíváním některých statinů byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

- Sexuální dysfunkce
- Deprese
- Výjimečné případy intersticiálního onemocnění plic, zvláště při dlouhodobé terapii (viz bod 4.4)
- Diabetes mellitus: Frekvence výskytu bude záviset na přítomnosti nebo absenci rizikových faktorů (glukosa v krvi nalačno  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, zvýšení triglyceridů v krvi, hypertenze v anamnéze).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nejadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

Nebyly hlášeny žádné případy předávkování.

### Amlodipin

Zkušenosti s úmyslným předávkováním u lidí jsou omezené.

### *Symptomy*

Dostupná data ukazují, že velké předávkování může způsobit nadměrnou periferní vazodilataci a možnou reflexní tachykardii. Byly hlášeny případy výrazné a pravděpodobně i prolongované systémové hypotenze vedoucí až k šoku s fatálním koncem.

### *Léčba*

Klinicky významná hypotenze v důsledku předávkování amlodipinem vyžaduje aktivní kardiiovaskulární podporu, včetně častého monitorování srdeční a respirační funkce, elevace dolních končetin a zvýšené pozornosti cirkulujícímu objemu tekutin a objemu vyloučené moči.

Při obnově vaskulárního tonu a krevního tlaku mohou být užitečné vazokonstrikční látky, pokud ovšem jejich aplikace není kontraindikována. K potlačení účinku blokády kalciových kanálů je užitečné podat intravenózně monohydrát kalcium-glukonátu.

V některých případech je užitečné provést výplach žaludku. Bylo prokázáno, že podání aktivního uhlí zdravým dobrovolníkům ihned nebo během 2 hodin po požití 10 mg amlodipinu významně snižuje absorpci amlodipinu.

Vzhledem k tomu, že se amlodipin ve značné míře váže na bílkoviny, nemá dialýza při předávkování větší význam.



### Atorvastatin

Speciální léčba při předávkování atorvastatinem neexistuje. Pokud dojde k předávkování, je třeba pacienta léčit symptomaticky a v případě potřeby použít podpůrnou léčbu. Je třeba monitorovat jaterní funkce a CK v séru. Jelikož se atorvastatin výrazně váže na plasmatické proteiny, neočekává se od hemodialýzy signifikantní urychlení clearance atorvastatinu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: léčiva ovlivňující hladinu lipidů, inhibitory HMG-CoA reduktázy, jiné kombinace (atorvastatin a amlodipin)

ATC kód: C10BX03

### Atorvastatin

Atorvastatin je selektivním a kompetitivním inhibitorem HMG-CoA reduktázy. Tento enzym odpovědný za přeměnu z 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-koenzymu A na mevalonát, což je prekurzor sterolů včetně cholesterolu. V játrech jsou triglyceridy a cholesterol zabudovány do lipoproteinů o velmi nízké hustotě (VLDL) a uvolňovány do plazmy pro jejich transport do periferních tkání. Lipoproteiny o nízké hustotě (LDL) vznikají z VLDL a jsou primárně katabolizovány receptory s vysokou afinitou k LDL (LDL receptory).

Atorvastatin snižuje hladiny cholesterolu a lipoproteinů v plasmě inhibicí HMG-CoA reduktázy a následně biosyntézu cholesterolu v játrech a zvyšuje počet jaterních LDL receptorů na buněčném povrchu, tím je urychlena absorpce a katabolismus LDL.

Atorvastatin snižuje tvorbu LDL a počet LDL částic. Zapříčiňuje výrazné a trvalé zvýšení aktivity LDL receptorů, spojené s výhodnými změnami kvality cirkulujících LDL částic. Atorvastatin je účinný ve snižování hladiny LDL-cholesterolu u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií, což je populace pacientů, která obvykle nereaguje na léčivé látky snižující lipidy.

Ve studiích sledujících vliv různých dávek bylo prokázáno, že atorvastatin snížil koncentrace celkového cholesterolu (o 30% - 46%), LDL-cholesterolu (o 41% - 61%), apolipoproteinu B (o 34% - 50%) a triglyceridů (o 14% - 33%), přičemž současně vyvolal ve variabilní míře zvýšení HDL-cholesterolu a apolipoproteinu A1. Tyto výsledky jsou konzistentní u pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií, nefamiliární formou hypercholesterolemie a smíšenou hyperlipidemíí, včetně pacientů s non-inzulin dependentním diabetes mellitus.

Bylo prokázáno, že snížení celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a apolipoproteinu B snižuje riziko kardiovaskulárních příhod a kardiovaskulární mortality.

### Homozygotní familiární hypercholesterolemie

V 8 týdenní multicentrické otevřené studii s volitelnou délkou trvání bylo zařazeno 335 pacientů, z nichž 89 mělo homozygotní familiární hypercholesterolemii. U těchto 89 pacientů bylo průměrné snížení LDL cholesterolu přibližně 20 %. Atorvastatin byl podáván v dávkách do 80 mg/den.

### Ateroskleróza

Ve studii Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study (REVERSAL) se hodnotil efekt intenzivní hypolipidemické léčby pomocí atorvastatinu 80 mg a standardní hypolipidemické léčby pomocí pravastatinu 40 mg na koronární aterosklerózu pomocí IVUS (intravascular ultrasound) během angiografie u pacientů s koronárním onemocněním srdce. V tomto randomizovaném, dvojitě zaslepeném, multicentrickém, kontrolovaném klinickém hodnocení byl IVUS proveden při zahájení

terapie a poté po 18 měsících u 502 pacientů. Ve skupině s atorvastatinem (n=253) nebyla zjištěna žádná progresse aterosklerózy.

Střední změna celkového objemu atheromu (primární kritérium klinického hodnocení) oproti základním hodnotám, vyjádřená v procentech, činila -0,4% (p=0,98) ve skupině s atorvastatinem a +2,7% (p=0,001) ve skupině s pravastatinem (n=249). V porovnání s pravastatinem byly účinky atorvastatinu statisticky významné (p=0,02). Účinek intenzivního snižování hladiny lipidů na kardiovaskulární cílové ukazatele („endpoints“, např. potřeba revaskularizace, nefatální IM, koronární smrt) nebyl v rámci této studie zkoumán.

Ve skupině s atorvastatinem byla hladina LDL-cholesterolu snížena na střední hodnotu 2,04 mmol/l ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) oproti základní hladině 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28) a ve skupině s pravastatinem byla hladina LDL-cholesterolu snížena na střední hodnotu 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) oproti základní hladině 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26) (p<0,0001). Atorvastatin rovněž vedl k významnému snížení střední hodnoty celkového cholesterolu (TC – total cholesterol) o 34,1% (pravastatin: -18,4%, p<0,0001), středních hladin triglyceridů (TG) o 20% (pravastatin: -6,8%, p<0,0009) a střední hladiny apolipoproteinu B o 39,1% (pravastatin: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatin vedl k nárůstu střední hladiny HDL-cholesterolu o 2,9% (pravastatin: +5,6%, p=NS). Ve skupině s atorvastatinem byl zjištěn střední pokles CRP o 36,4%, v porovnání se snížením o 5,2% ve skupině s pravastatinem (p<0,0001).

Výsledky studie byly získány při použití dávky 80 mg. Nelze je tudíž extrapolovat na nižší dávky.

Profily bezpečnosti a snášenlivosti byly u obou léčebných skupin srovnatelné.

Účinek intenzivního snižování lipidů na hlavní kardiovaskulární cílové parametry nebyl v této studii sledován. Proto není klinický význam těchto výsledků s ohledem na primární a sekundární prevenci kardiovaskulárních příhod znám.

#### Akutní koronární syndrom

Ve studii MIRACL byl hodnocen atorvastatin 80 mg u 3086 pacientů (atorvastatin n=1538; placebo n=1548) s akutním koronárním syndromem (non-Q infarkt myokardu nebo nestabilní angina pectoris). Léčba byla zahájena během akutní fáze po přijetí do nemocnice a trvala po dobu 16 týdnů.

Léčba atorvastatinem 80 mg/den prodloužila dobu do výskytu kombinovaného primárního cílového ukazatele (definovaného jako úmrtí ze všech příčin, nefatální IM, resuscitovaná srdeční zástava nebo angina pectoris s prokázanou myokardiální ischemií vyžadující hospitalizaci) ukazující na snížení rizika o 16% (p=0,048). K tomuto výsledku přispělo především 26% (p=0,018) snížení re-hospitalizací pro anginu pectoris s prokázanou myokardiální ischemií. Další sekundární cílové ukazatele nedosáhly statistické významnosti (souhrnně: placebo 22,2%, atorvastatin: 22,4%).

Bezpečnostní profil atorvastatinu ve studii MIRACL byl v souladu s popisem v bodu 4.8.

#### Prevence kardiovaskulárních onemocnění

Účinek atorvastatinu na fatální a nefatální ICHS byl hodnocen v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Pacienti byli hypertonici ve věku 40-79 let, bez předchozího infarktu myokardu nebo léčené anginy pectoris a s hladinami TC ≤ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Všichni pacienti měli alespoň 3 předem definované kardiovaskulární rizikové faktory: mužské pohlaví, věk ≥ 55 let, kouření, diabetes, pozitivní rodinná anamnéza ICHS u příbuzných 1. stupně, TC: HDL-C > 6, ischemická choroba dolních končetin, hypertrofie levé komory, předchozí cerebrovaskulární příhoda, specifické abnormality na EKG, proteinurie/albuminurie. Ne u všech pacientů bylo odhadované riziko první kardiovaskulární příhody považováno za vysoké.

Pacienti byli léčeni antihypertenzní terapií (buď režimem založeným na amlodipinu nebo na atenololu) a buď atorvastatinem 10 mg denně (n=5168) nebo placebem (n=5137).

Absolutní a relativní redukce rizika pomocí atorvastatinu byla následující:

<i>Příhoda</i>	<i>Relativní pokles rizika (%)</i>	<i>Počet příhod (atorvastatin vs. placebo)</i>	<i>Absolutní pokles rizika<sup>1</sup> (%)</i>	<i>p-hodnota</i>
Fatální ICHS a nefatální IM	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Celkové kardiovaskulární příhody a revaskularizace	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Celkové koronární příhody	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

<sup>1</sup>Založeno na rozdílu příhod, které se vyskytly v průběhu sledování 3,3 roku.

ICHS = ischemická choroba srdeční; IM = infarkt myokardu.

Celková mortalita a kardiovaskulární mortalita nebyly signifikantně sníženy (185 vs. 212 příhod,  $p=0,17$  a 74 vs. 82 příhod,  $p=0,51$ ). V analýze podskupin založené na pohlaví (81% mužů a 19% žen) bylo možno sledovat prospěšný účinek z použití atorvastatinu u mužů, ale nemohl být stanoven u žen, pravděpodobně v důsledku malého počtu příhod v ženské podskupině. Celková a kardiovaskulární mortalita byly číselně vyšší u žen (38 vs. 30 a 17 vs. 12), ale nedosáhly statistické významnosti. Byla nalezena významná interakce v závislosti na použité antihypertenzní terapii. Primární cílový ukazatel (fatální ICHS a nefatální IM) byl signifikantně snížen atorvastatinem u pacientů léčených amlodipinem (HR 0,47 [0,32 - 0,69 ],  $p = 0,00008$ ), ale nikoli u pacientů léčených atenololem (HR 0,83 [0,59 - 1,17 ],  $p=0,287$ ).

Účinek atorvastatinu na fatální a nefatální kardiovaskulární onemocnění byl též hodnocen v randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované studii Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) u pacientů s diabetem 2. typu, ve věku 40-75 let, bez kardiovaskulárního onemocnění v anamnéze a s LDL-C  $\leq 4,14$  mmol/l (160 mg/dl) a TG  $\leq 6,78$  mmol/l (600 mg/dl). Všichni pacienti měli přítomen alespoň jeden z následujících rizikových faktorů: hypertenze, kouření, retinopatie, mikroalbuminurie a makroalbuminurie.

Pacienti byli léčeni buď atorvastatinem 10 mg denně ( $n=1428$ ) nebo placebem ( $n=1410$ ), medián doby sledování byl 3,9 let.

Absolutní a relativní redukce rizika pomocí atorvastatinu byly následující:

<i>Příhoda</i>	<i>Relativní pokles rizika (%)</i>	<i>Počet příhod (atorvastatin vs. placebo)</i>	<i>Absolutní pokles rizika<sup>1</sup> (%)</i>	<i>p-hodnota</i>
Závažné kardiovaskulární příhody (fatální a nefatální AIM, němý IM, náhlá srdeční smrt, nestabilní angina pectoris, CABG, PTCA, revaskularizace, CMP)	37 %	83 vs. 127	3,2%	0,0010
IM (fatální a nefatální AIM, němý IM)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
CMP (fatální a nefatální)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

<sup>1</sup>Založeno na rozdílu příhod, které se vyskytly v průběhu sledování 3,9 roku.

ICHS = ischemická choroba srdeční, AIM = akutní infarkt myokardu, CABG = coronary artery bypass graft (aortokoronární bypass), PTCA = percutaneous transluminal coronary angioplasty (perkutánní transluminální koronární angioplastika), CMP = cévní mozková příhoda.

Nebyl nalezen rozdíl účinku léčby v závislosti na pohlaví pacienta, věku nebo vstupních hodnotách LDL-C. Byl zaznamenán příznivý trend v podílu celkové mortality ve prospěch atorvastatinu (82 úmrtí ve skupině užívající placebo vs. 61 úmrtí ve skupině léčené atorvastatinem,  $p=0,0592$ ).

### Opakované cévní mozkové příhody (CMP)

Ve studii Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) byl hodnocen účinek atorvastatinu 80 mg denně nebo placebo na následný výskyt CMP u 4731 pacientů, kteří prodělali CMP nebo transitorní ischemickou ataku (TIA) během předcházejících 6 měsíců a neměli ischemickou chorobu srdeční (ICHS) v anamnéze. 60% pacientů byli muži ve věku 21-92 let (průměrný věk 63 let), a měli průměrné vstupní hodnoty LDL-C 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Střední LDL-C byl 73 mg/dl (1,9 mmol/l) během léčby atorvastatinem a 129 mg/dl (3,3 mmol/l) během léčby placebem. Medián doby sledování byl 4,9 let.

Atorvastatin 80 mg snižoval riziko primárního cílového ukazatele (endpointu) fatální nebo nefatální CMP o 15% (HR 0,85; 95% CI, 0,72-1,00;  $p=0,05$  nebo 0,84; 95% CI, 0,71-0,99;  $p=0,03$  po úpravě vstupních faktorů) v porovnání s placebem. Mortalita ze všech příčin byla 9,1% (216/2365) u atorvastatinu vs. 8,9% (211/2366) u placeba.

V post-hoc analýze atorvastatin 80 mg snižoval výskyt ischemické CMP (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%,  $p=0,01$ ) a zvyšoval výskyt hemoragické CMP (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%,  $p=0,02$ ) ve srovnání s placebem.

- Riziko hemoragické CMP bylo zvýšené u pacientů, kteří vstupovali do studie s hemoragickou CMP v anamnéze (7/45 u atorvastatinu vs. 2/48 u placeba; HR 4,06; 95% CI, 0,84-19,57), a riziko ischemické CMP bylo mezi skupinami podobné (3/45 u atorvastatinu vs. 2/48 u placeba; HR 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).
- Riziko hemoragické CMP bylo zvýšené u pacientů, kteří vstupovali do studie s lakunárním infarktem v anamnéze (20/708 u atorvastatinu versus 4/701 u placeba; HR 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), ovšem riziko ischemické CMP bylo u těchto pacientů sníženo (79/708 u atorvastatinu vs. 102/701 u placeba; HR 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Je možné, že riziko CMP je zvýšené u pacientů s lakunárním infarktem v anamnéze, kteří užívají atorvastatin 80 mg/den.

Mortalita ze všech příčin byla 15,6% (7/45) u atorvastatinu versus 10,4% (5/48) u podskupiny pacientů s dříve prodělanou hemoragickou CMP. Mortalita ze všech příčin byla 10,9% (77/708) u atorvastatinu vs. 9,1% (64/701) u placeba u podskupiny pacientů s dříve prodělaným lakunárním infarktem.

### Pediatrická populace

#### *Heterozygotní familiární hypercholesterolemie u dětí ve věku 6-17 let*

U dětí a dospívajících s geneticky potvrzenou heterozygotní familiární hypercholesterolemií a výchozí hodnotou LDL-C  $\geq 4$  mmol/l byla provedena 8týdenní otevřená studie s cílem vyhodnotit farmakokinetiku, farmakodynamiku a bezpečnost a snášenlivost atorvastatinu. Do této studie bylo zahrnuto celkem 39 dětí a dospívajících ve věku 6 až 17 let. V kohortě A bylo 15 dětí ve věku 6 až 12 let, vývojový stupeň 1 dle Tannerovy stupnice. V kohortě B bylo 24 dětí ve věku 10 až 17 let, vývojový stupeň 2 dle Tannerovy stupnice.

Zahajovací dávka atorvastatinu byla 5 mg denně ve formě žvýkacích tablet v kohortě A a 10 mg denně ve formě tablet v kohortě B. Bylo umožněno zdvojnásobit dávku atorvastatinu v případě, že subjekt nedosáhl cílové hladiny LDL-C  $< 3,35$  mmol/l ve 4. týdnu a byl-li atorvastatin dobře snášen.

Střední hodnoty LDL-C, TC, VLDL-C a Apo B se do 2. týdne snížily u všech subjektů. U subjektů se zdvojnásobenou dávkou byl pozorován další pokles již ve 2. týdnu, při prvním vyhodnocení, po zvýšení dávky. Střední hodnoty procentuálního snížení lipidových parametrů byly podobné u obou kohort, nezávisle na tom, zda subjekt užíval zahajovací dávku nebo zdvojnásobenou dávku. V 8. týdnu se hladina LDL cholesterolu snížila v průměru o 40 % ve srovnání s výchozí hodnotou a hladina celkového cholesterolu v průměru o 30 % ve srovnání s výchozí hodnotou.

Ve druhé otevřené studii s jedním ramenem bylo zahrnuto 271 chlapců a děvčat s HeFH ve věku 6-15 let a léčeno atorvastatinem až po dobu 3 let. Pro zahrnutí do této studie bylo nutné potvrzení HeFH a výchozí hladina LDL-C  $\geq 4$  mmol/l (cca 152 mg/dl). Studie zahrnovala 139 dětí ve vývojovém stupni 1 dle Tannerovy stupnice (obecně v rozmezí 6-10 let). Dávkování atorvastatinu (jednou denně) bylo u dětí mladších 10 let zahájeno na 5 mg (žvýkáci tableta). U dětí ve věku od 10 let bylo zahájeno na 10 mg atorvastatinu (jednou denně). U všech dětí mohla být titrována vyšší dávka k dosažení cíle  $< 3,35$  mmol/l LDL-C. Průměrná vážená dávka u dětí ve věku 6 až 9 let byla 19,6 mg a průměrná vážená dávka u dětí ve věku od 10 let byla 23,9 mg.

Průměrná výchozí hodnota (+/- SD) LDL-C byla 6,12 (1,26) mmol/l, což bylo cca 233 (48) mg/dl. Konečné výsledky viz níže uvedená tabulka níže.

Údaje byly konzistentní a bez účinku léčiva na kterýkoli z parametrů růstu a vývoje (tj. tělesná výška, tělesná hmotnost, BMI, Tannerova stupnice, hodnocení zkoušejícího stran celkového zrání a vývoje) u pediatrických a dospívajících subjektů s HeFH podstupujících léčbu atorvastatinem během 3leté studie. Při návštěvách nebyl zkoušejícími zaznamenán žádný účinek léčiva na tělesnou výšku, tělesnou hmotnost ani BMI podle věku či podle pohlaví.

**Účinky atorvastatinu na snižování lipidů u dospívajících chlapců a dívek s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (mmol/l)**

Časový bod	N	TC (SD)	LDL-C (SD)	HDL-C (SD)	TG (SD)	Apo B (SD)#
Výchozí hodnota	271	7,86 (1,30)	6,12 (1,26)	1,314 (0,2663)	0,93 (0,47)	1,42 (0,28)**
30. měsíc	206	4,95 (0,77)*	3,25 (0,67)	1,327 (0,2796)	0,79 (0,38)*	0,90 (0,17)*
36. měsíc /ukončení léčby	240	5,12 (0,86)	3,45 (0,81)	1,308 (0,2739)	0,78 (0,41)	0,93 (0,20)***

TC = celkový cholesterol, LDL-C = cholesterol transportovaný lipoproteiny s nízkou hustotou; HDL-C = cholesterol transportovaný lipoproteiny s vysokou hustotou; TG = triglyceridy; Apo B = apolipoprotein B; „36. měsíc/ukončení léčby“ zahrnuje data z konečné návštěvy u subjektů, které ukončily účast před naplánovaným časovým bodem za 36 měsíců, a také úplná 36měsíční data od subjektů, které dokončily 36měsíční účast; „\*\*“ = N pro 30. měsíc tohoto parametru bylo 207; „\*\*\*“ = N pro výchozí hodnotu tohoto parametru bylo 270; „\*\*\*\*“ = N pro 36. měsíc/ukončení léčby tohoto parametru bylo 243; „#“ = g/l pro Apo B.

*Heterozygotní familiární hypercholesterolemie u dětí ve věku 10-17 let*

Do dvojité slepé, placebem kontrolované studie následované otevřenou fází bylo zahrnuto 187 chlapců a dívek po menarche ve věku 10-17 let (střední věk 14,1 let) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (FH) nebo těžkou hypercholesterolemií. Tito pacienti byli na dobu 26 týdnů randomizováni buď do skupiny s atorvastatinem (n=140), nebo placebem (n=47), a poté byl všem po dobu dalších 26 týdnů podáván atorvastatin. Dávka atorvastatinu (1x denně) byla první 4 týdny 10 mg a byla titrována na 20 mg v případě, že hladina LDL-C  $> 3,36$  mmol/l.

Během 26týdenní dvojité zaslepené fáze vedlo podávání atorvastatinu k významnému snížení plazmatické hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, triglyceridů a apolipoproteinu B.

Během 26týdenní dvojité zaslepené fáze byla střední hodnota dosažené hladiny LDL-C 3,38 mmol/l (rozmezí: 1,81-6,26 mmol/l) ve skupině užívající atorvastatin, v porovnání s 5,91 mmol/l (rozmezí: 3,93-9,96 mmol/l) ve skupině užívající placebo.

Další pediatrická studie, srovnávající atorvastatin s kolestipolem u pacientů s hypercholesterolemií ve věku 10-18 let, ukázala, že podávání atorvastatinu (n=25), v porovnání s podáváním kolestipolu (n=31), vedlo k významnému snížení LDL-C ve 26. týdnu (p<0,05).

Program použití ze soucitu u pacientů s těžkou hypercholesterolemií (včetně homozygotní hypercholesterolemie) zahrnoval 46 pediatrických pacientů léčených atorvastatinem titrovaným podle odpovědi (některým subjektům byla podávána dávka 80 mg denně). Studie probíhala po dobu 3 let: LDL-C byl snížen o 36%.

Dlouhodobá účinnost podávání atorvastatinu u dětí na snížení morbidity a mortality v dospělosti nebyla stanovena.

Evropská léková agentura rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s atorvastatinem u dětí ve věku 0-6 let v léčbě heterozygotní hypercholesterolemie a u dětí ve věku 0-18 let v léčbě homozygotní familiární hypercholesterolemie, smíšené hypercholesterolemie, primární hypercholesterolemie a v prevenci kardiovaskulárních příhod (viz bod 4.2).

### Amlodipin

Amlodipin jako blokátor vápníkových kanálů dihydropyridinové skupiny (inhibitor pomalých kanálů nebo antagonist kalciových iontů) a inhibuje vstup vápníkových iontů membránou do srdeční svaloviny a hladké svaloviny cévních stěn.

Mechanismus antihypertenzního působení amlodipinu vyplývá z jeho přímého relaxačního účinku na hladké svalstvo cévní stěny. Přesný mechanismus, jímž amlodipin vede k ústupu anginózních bolestí, nebyl dosud zcela poznán, avšak je známo, že amlodipin snižuje rozsah ischemického poškození myokardu dvěma mechanismy:

- Amlodipin dilatuje periferní arterioly, a tak redukuje celkovou periferní rezistenci (afterload), proti níž musí srdce pracovat. Vzhledem k tomu, že srdeční frekvence zůstává stabilní, vede toto snížení dotížení k odlehčení práce srdce a snížení spotřeby energie a kyslíkových nároků v myokardu.
- Mechanismus účinku amlodipinu zahrnuje pravděpodobně také dilataci hlavních větví koronárních tepen a koronárních arteriol, a to jak v normálních, tak i v ischemií postižených oblastech. Tato dilatace zvyšuje dodávku kyslíku k myokardu u pacientů s koronárními spasmy (Prinzmetalovou čili variantní anginou pectoris).

U nemocných s hypertenzí amlodipin při dávkování jedenkrát denně klinicky významně snižuje krevní tlak vleže i vestoje po celých 24 hodin. Vzhledem k pomalému nástupu účinku však podání amlodipinu nevede k akutní hypotenzii.

U nemocných s anginou pectoris zvyšuje jedna denní dávka amlodipinu celkovou dobu tolerance fyzické zátěže, dobu do nástupu anginózních bolestí a dobu do vzniku 1 mm depresí úseku ST, a snižuje jak frekvenci anginózních atak, tak spotřebu glycerol trinitrátu.

Amlodipin nebyl spojen s žádnými nežádoucími metabolickými účinky na lipidy ani se změnami jejich plasmatických koncentrací; podávání amlodipinu je vhodné i u pacientů s astmatem, diabetem či dnou.

### *Ischemická choroba srdeční (coronary artery disease, CAD)*

Účinnost amlodipinu v prevenci klinických příhod u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (coronary artery disease, CAD) byla hodnocena v nezávislé, multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii s 1997 pacienty; Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) tj. srovnání amlodipin vs. enalapril v omezení výskytu trombózy. Z těchto pacientů bylo 663 léčeno amlodipinem v dávce 5-10 mg, 673 pacientů bylo léčeno enalaprilem v dávce 10-20 mg a 655 pacientů bylo léčeno placebem, navíc ke standardní léčbě statiny, beta blokátory, diuretiky a aspirinem a to po dobu 2 let. Hlavní výsledky týkající se účinnosti jsou uvedeny v následující tabulce. Výsledky naznačují, že u pacientů s ischemickou chorobou srdeční byla léčba amlodipinem spojena s nižším množstvím hospitalizací z důvodu anginy pectoris a s nižším počtem revaskularizačních výkonů.

<b>Výskyt významných klinických závěrů ze studie CAMELOT</b>
--

Výskyt kardiovaskulárních příhod, počet (%)				amlodipin vs. placebo	
Výsledky	amlodipin	placebo	enalapril	poměr rizika (95% CI)	hodnota p
<u>Primární cílový parametr</u>					
Nežádoucí kardiovaskulární příhody	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Jednotlivé složky</u>					
Koronární revaskularizace	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizace z důvodu anginy pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nefatální IM	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
CMP nebo TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Kardiovaskulární smrt	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizace z důvodu městnavého srdečního selhání	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Resuscitovaná srdeční zástava	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Nové objevení se periferního vaskulárního onemocnění	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Zkratky: CI, interval spolehlivosti; IM, infarkt myokardu; TIA, tranzitorní ischemická ataka.

*Srdeční selhání:* Hemodynamické studie a kontrolované klinické studie, při nichž pacienti se srdečním selháním třídy II - IV podle NYHA podstoupili zátěžový test, ukázaly, že amlodipin nevede ke zhoršení klinického stavu, hodnoceného pomocí tolerance fyzické zátěže, ejekční frakce levé komory a klinické symptomatologie.

Z placebem kontrolované studie (PRAISE) vyplynulo, že u pacientů se srdečním selháním stupně III-IV dle NYHA léčených digoxinem, diuretiky a inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) nedošlo po podání amlodipinu k vzestupu rizika mortality nebo rizika kombinované mortality a morbidity u pacientů se srdečním selháním.

V následující, dlouhodobé, placebem kontrolované studii (PRAISE-2) s amlodipinem u nemocných se srdečním selháním NYHA III a IV bez klinických příznaků nebo bez objektivního nálezu svědčícího pro probíhající ischemickou chorobu, kteří užívali stabilní dávky ACE inhibitorů, digitalisu nebo diuretik, neměl amlodipin žádný vliv na celkovou kardiovaskulární mortalitu. Ve stejné skupině nemocných bylo užívání amlodipinu spojeno s vyšším výskytem hlášení plicního edému.

*Studie sledující léčbu jako prevenci srdečních záchvatů (ALLHAT):* Randomizovaná, dvojitě slepá mortalitní-morbiditní studie ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) sledovala srovnání léčby novějšími léky jako první volby amlodipin 2,5 - 10 mg/den (blokátor kalciového kanálu) nebo lisinopril 10 - 40 mg/den (ACE inhibitor) s léčbou thiazidovým diuretikem chlortalidonem 12,5 - 25 mg/den při léčbě mírné až střední hypertenze.

Celkem 33 357 pacientů s hypertenzí ve věku 55 či více let bylo randomizováno a následně sledováno průměrně 4,9 let. Pacienti měli minimálně jeden další rizikový faktor ICHS, včetně: IM nebo CMP v

anamnéze (> 6 měsíců před vstupem do studie) nebo jiné dokumentované aterosklerotické onemocnění (celkem 51,5 %), diabetes 2. typu (36,1 %), HDL cholesterol < 35 mg/dl (11,6 %), hypertrofii levé komory diagnostikovanou na EKG či echokardiografií (20,9 %), kouření cigaret (21,9 %).

Hlavní sledovaný cílový parametr byl souborem fatálních koronárních příhod či nefatálních infarktů myokardu. V tomto sledovaném parametru nebyl významný rozdíl mezi léčbou amlodipinem a chlortalidonem (RR: 0,98; 95% CI: 0,90-1,07; p=0,65). Mezi sekundárními sledovanými cílovými parametry byl výskyt srdečního selhání (součást kombinovaného kardiovaskulárního cílového parametru) významně vyšší ve skupině léčené amlodipinem ve srovnání se skupinou léčenou chlortalidonem (10,2% vs. 7,7%; RR: 1,38; 95%CI: 1,25-1,52; p<0,001). Nicméně nebyl žádný významný rozdíl v celkové mortalitě při léčbě amlodipinem a chlortalidonem (RR: 0,96; 95% CI: 0,89-1,02; p=0,20).

### Pediatrická populace

#### *Použití u dětí (ve věku 6 let a více)*

Studie, která zahrnovala 268 dětí ve věku 6-17 let trpících převážně sekundární hypertenzí, porovnávala dávku 2,5 mg a 5 mg amlodipinu s placebem a ukázala, že obě uvedené dávky snížily systolický krevní tlak významně více než placebo. Rozdíl mezi uvedenými dávkami nebyl statisticky významný.

Dlouhodobé účinky amlodipinu na růst, pohlavní dospívání a celkový vývoj nebyly studovány. Dlouhodobý vliv léčby amlodipinem v dětství na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu v dospělosti také dosud nebyl stanoven.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Atorvastatin

#### Absorpce

Atorvastatin se po perorálním podání rychle vstřebává. Maximální plasmatické koncentrace ( $C_{max}$ ) je dosaženo po 1 - 2 hodinách. Míra absorpce vzrůstá proporcionálně s dávkou atorvastatinu. Biologická dostupnost atorvastatinu po perorálním podání potahovaných tablet je v porovnání s perorálním roztokem 95 - 99%. Absolutní biologická dostupnost atorvastatinu je přibližně 12% a systémově dosažitelná inhibiční aktivita HMG-CoA reduktázy je přibližně 30%. Nízká systémová dostupnost bývá připisována presystémové clearanci ve sliznici gastrointestinálního traktu a/nebo metabolismu prvního průchodu v játrech.

#### Distribuce

Průměrný distribuční objem atorvastatinu je přibližně 381 litrů. Atorvastatin je vázán z  $\geq 98$  % na plasmatické proteiny.

#### Biotransformace

Atorvastatin je metabolizován cytochromem P 450 3A4 na orto- a parahydroxylové deriváty a různé beta-oxidační produkty. Bez ohledu na jiné cesty jsou tyto sloučeniny metabolizovány cestou glukuronidace. In vitro je inhibice HMG-CoA reduktázy orto- a parahydroxylovými metabolity ekvivalentní inhibicí atorvastatinem. Přibližně 70 % cirkulující inhibiční aktivity HMG-CoA reduktázy je připisováno aktivním metabolitům.

#### Eliminace

Atorvastatin je vylučován převážně žlučí po metabolizaci v játrech a/nebo extrahepatálně. Nezdá se však, že by atorvastatin procházel významnou enterohepatální recirkulací. Průměrný eliminační poločas atorvastatinu u člověka je přibližně 14 hod. Poločas inhibiční aktivity HMG-CoA reduktázy je asi 20 až 30 hodin vzhledem k přítomným aktivním metabolitům.



Atorvastatin je substrátem pro hepatické transportéry: transportní polypeptidy organických aniontů 1B1 (OATP1B1) a 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatinu jsou substrátem pro OATP1B1. Atorvastatin je rovněž substrátem efluxních transportérů proteinu MDR1 (multi-drug resistance protein 1) a proteinu BCRP (breast cancer resistance protein), což může omezit vstřebávání atorvastatinu ve střevech a jeho biliární clearance.

### Zvláštní skupiny nemocných

#### *Starší pacienti*

Plasmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů jsou vyšší u zdravých starších pacientů než u mladých dospělých jedinců, přičemž hypolipidemické účinky byly srovnatelné s těmi, které byly sledovány u mladších pacientů.

#### *Pediatrická populace*

V 8týdenní otevřené studii byl dětem a dospívajícím (ve věku 6-17 let) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií a výchozí hodnotou LDL-C  $\geq 4$  mmol/l podáván atorvastatin 5 nebo 10 mg 1x denně ve formě žvýkacích tablet (vývojový stupeň subjektů - stupeň 1 dle Tannerovy stupnice (n=15)), nebo atorvastatin 10 nebo 20 mg 1x denně ve formě potahovaných tablet (vývojový stupeň 2 dle Tannerovy stupnice (n=24)). V populačním farmakokinetickém modelu atorvastatinu byla jedinou další významnou proměnnou tělesná hmotnost. Zdánlivá perorální clearance atorvastatinu byla u dětských subjektů při alometrickém měření podle tělesné hmotnosti podobná jako u dospělých. V celém rozsahu dosažených expozic atorvastatinu a o-hydroxyatorvastatinu byly pozorovány konzistentní poklesy LDL-C a TC.

#### *Pohlaví*

Koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů jsou odlišné u žen (zhruba o 20% vyšší  $C_{max}$  a o 10% nižší AUC) než u mužů. Tyto rozdíly nejsou klinicky významné a nepředstavují žádné klinicky významné rozdíly v účinku na lipidy mezi muži a ženami.

#### *Porucha funkce ledvin*

Onemocnění ledvin nemá vliv na plasmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů nebo na jejich účinek na lipidy.

#### *Porucha funkce jater*

Plasmatické koncentrace atorvastatinu a jeho aktivních metabolitů jsou výrazně zvýšeny (zhruba 16krát vyšší  $C_{max}$  a 11krát vyšší AUC) u pacientů s chronickým alkoholickým poškozením jater (Child-Pugh skóre B).

#### *SLCO1B1 polymorfismus*

Vychytávání všech inhibitorů HMG-CoA reduktázy včetně atorvastatinu zahrnuje OATP1B1 transportér. U pacientů s SLCO1B1 polymorfismem je riziko zvýšené expozice atorvastatinu, které může vést ke zvýšenému riziku rhabdomyolýzy (viz, bod 4.4). Polymorfismus v genu kódujícím OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) je spojen s 2,4krát vyšší expozicí atorvastatinu (AUC) než u jedinců bez této varianty genotypu (c.521TT). U těchto pacientů je také možné genetické snížení vychytávání atorvastatinu v játrech. Možné následky s ohledem na účinnost nejsou známy.

### Amlodipin

#### Absorpce

Po perorálním podání v terapeutických dávkách je amlodipin dobře resorbován, s dosažením vrcholových hladin v krvi za 6 - 12 hodin po podání. Absolutní biologická dostupnost se pohybuje mezi 64 a 80 %. Příjem potravy biologickou dostupnost amlodipinu neovlivňuje.

#### Distribuce

Distribuční objem je přibližně 21 l/kg. Studie in vitro prokázaly, že přibližně 97,5% cirkulujícího amlodipinu je vázáno na plasmatické proteiny.

#### Biotransformace/eliminace

Terminální plasmatický poločas vylučování je přibližně 35-50 hodin a je konzistentní s dávkováním jednou denně. Amlodipin je ve značné míře metabolizován v játrech na inaktivní metabolity s 10 % mateřské látky a 60% metabolitů vyloučených v moči.

#### Zvláštní skupiny nemocných

##### *Porucha funkce jater*

Klinické údaje týkající se podávání amlodipinu pacientům s poruchou funkce jater jsou velmi omezené. U pacientů s jaterní insuficiencí byla snižená clearance amlodipinu, což vedlo k prodloužení poločasu a zvýšení AUC přibližně o 40-60%.

##### *Starší pacienti*

Doba potřebná k dosažení vrcholových plasmatických koncentrací amlodipinu je u starších a mladších osob obdobná. Clearance amlodipinu se snižuje spolu se zvýšením AUC a eliminačního poločasu u starších pacientů. Podle očekávání došlo v závislosti na věku studované skupiny u nemocných s městnavou slabostí srdeční ke zvýšení AUC a eliminačního poločasu.

##### *Pediatrická populace*

Populační farmakokinetická studie byla provedena u 74 dětí s hypertenzí ve věku 1 až 17 let (34 pacientů ve věku 6 až 12 let a 28 pacientů ve věku 13 až 17 let), kteří byly léčeny amlodipinem v dávkách mezi 1,25 a 20 mg podávaných jednou nebo dvakrát denně. U dětí ve věku 6 až 12 let byla typická perorální clearance (CL/F) 22,5 l/h u chlapců a 16,4 l/h u dívek a u mladistvých ve věku 13-17 let byla 27,4 l/h u chlapců a 21,3 l/h u dívek. Byla pozorována velká variabilita expozice mezi jednotlivými pacienty. Údaje hlášené pro děti mladší než 6 let jsou omezené.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Atorvastatin

Atorvastatin nevykazoval ani mutagenní ani klastogenní potenciál ve čtyřech testech in vitro a v jednom in vivo testu.

Atorvastatin nebyl u potkanů kancerogenní, ale vysoké dávky u myši (vedoucí k 6-11krát vyšší  $AUC_{0-24h}$  než je dosahována u člověka při užití nejvyšší doporučené dávky) vedly ke vzniku hepatocelulárních adenomů u samců a hepatocelulárních karcinomů u samic. Experimentální studie na zvířatech prokazují, že inhibitory HMG-CoA reductázy mohou ovlivňovat vývoj embryí nebo plodů. U potkanů, králíků a psů atorvastatin neovlivňoval fertilitu a nebyl teratogenní, nicméně při podání maternálních toxických dávek byla pozorována fetální toxicita u potkanů a králíků. Pokud byly březí samice potkanů vystaveny atorvastatinu, byl pozorován opožděný vývoj potomstva a snížené postnatální přežívání. U potkanů je prokázán transplacentární průnik. U potkanů jsou plasmatické koncentrace atorvastatinu podobné koncentracím v mléce. Není známo, zda se atorvastatin nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka u člověka.

#### Amlodipin

##### *Reprodukční toxicita*

Reprodukční studie u potkanů a myši prokázaly při dávkách přibližně 50krát vyšších než jsou maximální doporučené dávky pro člověka přepočítané v mg/kg oddálení termínu porodu, prodloužení trvání porodu a snížení přežití mláďat.

##### *Ovlivnění fertility*

Nebyl pozorován účinek na fertilitu u potkanů léčených amlodipinem (samci po dobu 64 dní a samice po dobu 14 dní před zabřeznutím) při dávkách až 10 mg/kg/den (8krát\* maximální doporučená dávka pro člověka 10 mg přepočítaná na  $mg/m^2$ ). V jiné studii u potkanů, kde byli samci potkanů léčeni

amlodipin-besylátem po dobu 30 dní v dávce srovnatelné s dávkou užívanou u člověka při přepočtu na mg/kg bylo nalezeno snížení folikuly stimulujícího hormonu v plasmě a testosteronu a také snížení denzity spermatu a počtu zralých spermií a Sertoliho buněk.

#### *Karcinogeneze, mutageneze*

U potkanů a myši po dobu 2 let na dietě s amlodipinem v koncentracích, které zajišťovaly denní dávkovací hladiny 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/den nebyl podán žádný důkaz karcinogenity. Nejvyšší dávka (pro myši odpovídající maximální doporučené klinické dávce 10 mg při přepočtu na mg/m<sup>2</sup>, pro potkany dvojnásobná\* než tato dávka) byla u myši blízka maximální tolerované dávce, ale ne tak pro potkany.

Studie mutagenity neodhalily žádný účinek závislý na léku na genové ani na chromozomální úrovni.

\*Založeno na hmotnosti pacienta 50 kg.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

uhličitan vápenatý,  
mikrokrytalická celulóza,  
předbobtnalý škrob (kukuřičný),  
sodná sůl kroskarmelosy,  
oxid vápenatý,  
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A),  
hyprolosa,  
polysorbát 80,  
koloidní bezvodý oxid křemičitý,  
magnesium-stearát.

#### Potahová vrstva tablety:

částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol  
oxid titaničitý (E171),  
makrogol 4000,  
mastek.

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

30 a 90 tablet v bílém, neprůhledném PA/Al/PVC/Al blistru a papírové krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

Amlator 10 mg/5 mg potahované tablety: 58/480/11-C

Amlator 10 mg/10 mg potahované tablety: 58/481/11-C

Amlator 20 mg/5 mg potahované tablety: 58/482/11-C

Amlator 20 mg/10 mg potahované tablety: 58/483/11-C

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 27. 7. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 7. 4. 2016

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

27. 3. 2019