SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Lirtonen 5 mg/10 mg filmom obložene tablete
Lirtonen 10 mg/10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lirtonen 5 mg/10 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 10 mg atorvastatina (u obliku atorvastatinkalcija trihidrata).

Lirtonen 10 mg/10 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg amlodipina (u obliku amlodipinbesilata) i 10 mg atorvastatina (u obliku atorvastatinkalcija trihidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Lirtonen 5 mg/10 mg filmom obložene tablete
Okrugle, bijele do sivobijele, bikonveksne, filmom obložene tablete promjera 6,0 mm ± 0,3 mm.

Lirtonen 10 mg/10 mg filmom obložene tablete
Okrugle, plave, bikonveksne, filmom obložene tablete promjera 6,0 mm ± 0,3 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lirtonen je indiciran u odraslih za prevenciju kardiovaskularnih događaja u bolesnika koji boluju od hipertenzije s tri popratna čimbenika kardiovaskularnog rizika, normalnim do blago povišenim razinama kolesterola, bez klinički izražene koronarne bolesti srca, pri čemu se kombinirana primjena amlodipina i niske doze atorvastatina smatra prikladnom, u skladu s trenutačnim smjernicama za liječenje (vidjeti dio 5,1).
Lirtonen treba primjenjivati kada je odgovor na dijetu i druge nefarmakološke mjere neadekvatan.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Uobičajena početna doza je 5 mg/10 mg jednom dnevno.

Ako se utvrdi da bolesniku treba bolja kontrola krvnog tlaka, može se primijeniti 10 mg/10 mg jednom dnevno.

Lirtonen može se primjenjivati sam ili u kombinaciji s antihipertenzivima, ali se ne smije uzimati u kombinaciji s drugim blokatorom kalcijevih kanala ili drugim statinom.

HALMED
08 - 07 - 2026
ODOBRENO

Oštećenje bubrega
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.4 i dio 5,2).

Oštećenje jetre
Lirtonen je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolesti jetre (vidjeti dio 4.3).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost kombinacije amlodipin/atorvastatin u djece i adolescenata nisu utvrđene. Stoga se primjena lijeka Lirtonen ne preporučuje u ovim populacijama.

Stariji bolesnici
Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Primjena u kombinaciji s drugim lijekovima
Ako se primjenjuje istodobno s ciklosporinom, doza atorvastatina ne smije biti veća od 10 mg (vidjeti dio 4.5).

U bolesnika koji istodobno s atorvastatinom uzimaju elbasvir/grazoprevir (antivirusne lijekove protiv hepatitisa C) ili letermovir za profilaksu kod citomegalovirusnih infekcija, doza atorvastatina ne smije biti veća od 20 mg/dan (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Primjena atorvastatina ne preporučuje se u bolesnika koji uzimaju letermovir istodobno s ciklosporinom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Način primjene
Lirtonen se primjenjuje peroralno.

Lijek možete uzimati u bilo koje doba dana s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Lirtonen je kontraindiciran u bolesnika:
- koji su preosjetljivi na dihidropiridine*, djelatne tvari amlodipin i atorvastatin ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.;
- koji imaju aktivnu bolest jetre ili neobjašnjiva trajna povišenja serumskih transaminaza koje premašuje vrijednosti 3 puta veće od gornje granice normale
- tijekom trudnoće i dojenja i u žena reproduktivne dobi, a koje ne upotrebljavaju primjerene mjere kontracepcije (vidjeti dio 4.6);
- u kombinaciji s itrakonazolom, ketokonazolom i telitromicinom (vidjeti dio 4.5);
- koji imaju tešku hipotenziju;
- koji su u stanju šoka (uključujući kardiogeni šok);
- koji imaju opstrukciju izlaznog trakta lijeve klijetke (npr. visoki stupanj stenoza aorte);
- koji imaju hemodinamski nestabilno zatajenje srca nakon akutnog infarkta miokarda;
- koji se liječe glekaprevirom/pibrentasvirom, antivirusnim lijekovima protiv hepatitisa C.

*amlodipin je dihidropiridinski blokator kalcijevih kanala

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Zatajenje srca
Bolesnici sa zatajenjem srca moraju se oprezno liječiti. U dugotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju u bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA klasa III i IV) prijavljena incidencija plućnog edema bila je veća u skupini liječenoj amlodipinom nego u skupini koja je primala placebo (vidjeti dio 5.1). Blokatore kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, jer mogu povećati rizik od budućih kardiovaskularnih događaja i smrtnosti.

HALMED
08 - 07 - 2026
ODOBRENO

Oštećenje jetre
Pretrage jetrene funkcije potrebno je provesti prije početka liječenja, periodički nakon toga i u bolesnika koji razviju bilo kakve znakove ili simptome koji upućuju na oštećenje jetre. U slučaju povišenih razina transaminaza potrebno je provesti praćenje sve dok se abnormalnosti ne povuku.

Ako povišenje vrijednosti ALT-a ili AST-a koji za tri puta premašuje gornju granicu normale (GGN) potraje, liječenje treba prekinuti.

U bolesnika s poremećenom funkcijom jetre, produljeno je vrijeme poluživota amlodipina te su veće AUC vrijednosti; preporuke za doziranje nisu utvrđene.

Zbog djelatne tvari atorvastatina, u bolesnika koji konzumiraju prekomjerne količine alkohola, u bolesnika s narušenom funkcijom jetre i/ili s poviješću bolesti jetre Lirtonen treba primjenjivati uz oprez.

Učinci na skeletne mišiće
Kao i drugi inhibitori HMG-CoA reduktaze, atorvastatin može utjecati na skeletne mišiće i uzrokovati mijalgiju, miozitis i miopatiju koje se u rijetkim slučajevima mogu razviti u rabdomiolizu, koja je karakterizirana izrazito povišenim razinama kreatin kinaze (CK) (> 10 puta GGN), mioglobinemijom i mioglobinurijom, što može dovesti do zatajenja bubrega i u rijetkim situacijama može biti smrtonosno.

Ne preporučuje se redovita kontrola razine CK-a ili drugih mišićnih enzima u asimptomatskih bolesnika koji se liječe statinima. Preporučuje se praćenje CK-a prije početka bilo kakvog liječenja statinima, u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za rabdomiolizu i u onih s mišićnim simptomima, te tijekom liječenja statinima (vidjeti dolje).

Tijekom ili nakon liječenja nekim statinima, vrlo rijetko je prijavljena imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (IMNM). IMNM je klinički karakterizirana slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze u serumu koje se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom, pozitivnim protutijelima na reduktazu HMG-CoA i poboljšanjem stanja nakon primjene imunosupresiva.

Prije liječenja
Lirtonen treba propisivati uz oprez u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za razvoj za rabdomiolize. Prije početka liječenja statinom potrebno je izmjeriti razinu kreatin kinaze (CK) u sljedećim situacijama:
- Oštećena funkcija bubrega
- Hipotireoidizam
- Nasljedni mišićni poremećaji u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi
- Prethodna mišićna toksičnost u povijesti bolesti uslijed primjene statina ili fibrata
- Ranija povijest bolesti jetre i/ili konzumiranje znatnih količina alkohola.
- U starijih osoba (dob > 70 godina) potrebno je razmotriti nužnost takvog mjerenja, ovisno o prisutnosti predisponirajućih čimbenika za rabdomiolizu.
- Situacije u kojima može doći do povećanja razine u plazmi, kao što su interakcije (vidjeti dio 4.5) i posebne populacije uključujući genetske subpopulacije (vidjeti dio 5.2).

U tim situacijama, rizik liječenja treba razmotriti u odnosu na moguće koristi i preporučeno je kliničko praćenje.

Ako je početna vrijednost razine CK-a značajno povišena (> 5 puta GGN), liječenje se ne smije započeti.

Mjerenje kreatin kinaze
Kreatin kinazu (CK) ne treba mjeriti nakon naporne vježbe ili u prisutnosti uvjerljivog drugog uzroka porasta CK-a jer bi to moglo otežati tumačenje vrijednosti. Ako je vrijednost CK-a prije početka liječenja značajno povišena (> 5 puta GGN), razine treba sustavno ponovno mjeriti unutar 5 do 7 dana kasnije kako bi se potvrdili rezultati.

HALMED
08 - 07 - 2026
ODOBRENO

Tijekom liječenja
- Bolesnike treba tražiti da odmah prijave neobjašnjivu bol u mišićima, grčeve u mišićima ili slabost, osobito ako su popraćeni malaksalošću ili vrućicom.
- Ako se takvi simptomi jave dok bolesnik prima Lirtonen, potrebno mu je izmjeriti razinu CK-a. Ako se ustanovi da su te razine značajno povišene (> 5 puta GGN), liječenje treba prekinuti.
- Ako su mišićni simptomi ozbiljni i uzrokuju svakodnevnu nelagodu, čak i ako su razine CK-a povišene na ≤ 5 x GGN, treba razmotriti prekid liječenja.
- Ako se simptomi povuku i razine CK-a vrate na normalnu vrijednost, može se razmotriti ponovno uvođenje lijeka Lirtonen uz najnižu dozu i uz pažljivo praćenje.
- Uzimanje lijeka Lirtonen mora se prekinuti ako dođe do klinički značajnog povećanja razine CK-a (> 10 x ULN) ili ako se dijagnosticira ili se sumnja na rabdomiolizu.

Nema učinka amlodipina na laboratorijske parametre.

Miastenija gravis i okularna miastenija
U nekoliko je slučajeva zabilježeno da statini induciraju *de novo* ili pogoršavaju već postojeću miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8). Primjenu lijeka Lirtonen potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

Istodobna primjena s drugim lijekovima
Kao i kod drugih lijekova iz skupine statina, rizik od rabdomiolize povećan je kada se Lirtonen primjenjuje istodobno s određenim lijekovima koji mogu povećati koncentraciju atorvastatina u plazmi kao što su: snažni inhibitori CYP3A4 ili transportnih proteina (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, letermovir i inhibitori HIV proteaze uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir itd.). Rizik od miopatije također može biti povećan pri istodobnoj primjeni gemfibrozila i drugih derivata fibrinske kiseline, antivirusnih lijekova za liječenje hepatitisa C (HCV) (npr. boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicina, niacina, ezetimiba ili kolhicina. Ako je moguće, treba razmotriti alternativna liječenja (bez interakcije) umjesto ovih lijekova.

U slučajevima gdje je istodobna primjena tih lijekova i lijeka Lirtonen nužna, treba pažljivo razmotriti koristi i rizike istovremenog liječenja i preporučeno je odgovarajuće kliničko praćenje tih bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Rizik od miopatije i/ili rabdomiolize može biti povećan kod istodobne primjene inhibitora HMG-CoA reduktaze (npr. atorvastatina) i daptomicina (vidjeti dio 4.5). Potrebno je razmotriti privremeni prekid primjene lijeka Lirtonen u bolesnika koji uzimaju daptomicin osim ako su koristi istodobne primjene veće od rizika. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, razine CK-a treba mjeriti 2 – 3 puta tjedno, a bolesnike treba pomno pratiti kako bi se uočili bilo koji znakovi ili simptomi koji bi mogli upućivati na miopatiju.

Lirtonen se ne smije primjenjivati istodobno s formulacijama fusidatne kiseline za sistemsku primjenu ili unutar 7 dana od prekida liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika u kojih se primjena formulacija fusidatne kiseline za sistemsku primjenu smatra nužnom, liječenje statinima treba prekinuti tijekom cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući nekoliko sa smrtnim ishodom) u bolesnika koji su istovremeno uzimali fusidatnu kiselinu i statine (vidjeti dio 4.5). Bolesnika treba uputiti da odmah potraži liječničku pomoć ako ima ikakve simptome mišićne slabosti, boli ili osjetljivosti.

Liječenje statinima se može ponovno započeti sedam dana nakon primjene posljednje doze fusidatne kiseline.

HALMED
08 - 07 - 2026
ODOBRENO

Istodobna primjena lijeka Lirtonen i fusidatne kiseline može se razmotriti samo u iznimnim okolnostima, kada je potrebna produljena sistemska primjena fusidatne kiseline, na primjer za liječenje teških infekcija, uz individualnu procjenu pojedinog slučaja te pod strogim liječničkim nadzorom.

(Prevencija moždanog udara agresivnim smanjenjem razine kolesterola (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*, SPARCL)

U post-hoc analizi podtipova moždanog udara u bolesnika bez koronarne bolesti srca (CHD) koji su nedavno imali moždani udar ili tranzitorni ishemijski napad (TIA), postojala je veća incidencija hemoragičnog moždanog udara u bolesnika koji su započeli liječenje atorvastatinom od 80 mg u usporedbi s placebom. Povećan rizik posebno je primijećen u bolesnika s prethodnim hemoragičnim moždanim udarom ili lakunarnim infarktom na početku ispitivanja. Za bolesnike s prethodnim hemoragičnim moždanim udarom ili lakunarnim infarktom, ravnoteža rizika i koristi atorvastatina od 80 mg nije sigurna, a potencijalni rizik od hemoragičnog moždanog udara treba pažljivo razmotriti prije početka liječenja (vidjeti dio 5.1).

Intersticijska plućna bolest
Prijavljeni su iznimni slučajevi intersticijske plućne bolesti kod primjene nekih statina, posebno kod dugotrajnog liječenja (vidjeti dio 4.8). Značajke koje prikazuje mogu uključivati dispneju, neproduktivan kašalj i narušavanje općeg zdravlja (umor, gubitak tjelesne težine i vrućica). Ako se posumnja se da je bolesnik obolio od intersticijske plućne bolesti, liječenje statinom treba prekinuti.

Dijabetes melitus
Neki dokazi upućuju na zaključak da statini kao klasa povećavaju razinu glukoze u krvi i, kod nekih bolesnika izloženih visokom riziku budućeg dijabetesa, mogu izazvati razinu hiperglikemije koja zahtijeva mjere liječenja dijabetesa. Međutim, smanjenje vaskularnog rizika zbog primjene statina nadmašuje rizik nastanka dijabetesa i stoga ne bi trebao biti razlog prekida liječenja statinima. Bolesnike izložene riziku (glukoza natašte 5,6 do 6,9 mmol/l, indeks tjelesne mase (BMI) > 30 kg/m^2, povišeni trigliceridi, hipertenzija) treba pažljivo pratiti, klinički i biokemijski, sukladno nacionalnim smjernicama.

Lirtonen sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije povezane s kombiniranim lijekom

Podaci istraživanja interakcije između lijekova koja je uključivala 10 mg amlodipina i 80 mg atorvastatina u zdravih ispitanika pokazuju da se farmakokinetika amlodipina ne mijenja kada se lijekovi istodobno primjenjuju. Nije pokazan učinak amlodipina na C_{max} atorvastatina, ali se AUC atorvastatina povećao za 18 % (IC $_{90\,\%}$ [109 – 127 %]) u prisutnosti amlodipina.

Nisu provedena ispitivanja interakcija s lijekom Lirtonen i drugim lijekovima, iako su provedena ispitivanja s pojedinačnim komponentama amlodipina i atorvastatina kao što je opisano u nastavku:

Interakcije povezane s amlodipinom

Kombinacija koja se ne preporučuje:

Dantrolen (infuzija)
U životinja su opaženi slučajevi smrtonosne ventrikularne fibrilacije i kardiovaskularnog kolapsa povezanih s hiperkalemijom nakon primjene verapamila i intravenskog dantrolena. Zbog rizika od hiperkalemije, preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu blokatora kalcijevih kanala kao što je amlodipin u bolesnika osjetljivih na malignu hipertermiju i u liječenju maligne hipertermije. Ekstrapolacijom treba izbjegavati kombinaciju amlodipina i dantrolena (vidjeti dio 4.4).

HALMED
08 - 07 - 2026
ODOBRENO

Kombinacije koje zahtijevaju mjere opreza

Baklofen
Povećanje antihipertenzivnog učinka. Praćenje arterijskog tlaka i po potrebi prilagodba doze antihipertenziva.

Inhibitori CYP3A4
Istodobna primjena amlodipina s jakim ili umjerenim inhibitorima CYP3A4 (inhibitori proteaze, azolni antifungici, makrolidi poput eritromicina ili klaritromicina, verapamil ili diltiazem) može dovesti do značajnog povećanja izloženosti amlodipinu što rezultira povećanim rizikom od hipotenzije. Klinička translacija ovih farmakokinetičkih promjena može biti izraženija u starijih osoba. Zbog toga može biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze.

Induktori CYP3A4
Nakon istodobne primjene poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može varirati. Stoga je potrebno pratiti krvni tlak i razmotriti regulaciju doze tijekom i nakon istodobne primjene lijekova, osobito jakih induktora CYP3A4 (npr. rifampicin, *Hypericum perforatum*, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon).
Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa jer se bioraspoloživost može povećati u nekih bolesnika što može rezultirati pojačanim sniženjem krvnog tlaka.

Učinci amlodipina na druge lijekove

Učinci amlodipina na snižavanje krvnog tlaka pridodaju se učincima snižavanja krvnog tlaka drugih lijekova s antihipertenzivnim svojstvima.

Takrolimus
Postoji rizik od povećanja razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje istodobno s amlodipinom, ali farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije u potpunosti razjašnjen. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, primjena amlodipina u bolesnika liječenih takrolimusom zahtijeva praćenje razine takrolimusa u krvi i prilagođavanje doze takrolimusa kada je to prikladno.

Inhibitori ciljne molekule rapamicina u sisavaca (engl. mechanistic target of rapamycin, mTOR)
Inhibitori mTOR-a kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus supstrati su CYP3A.
Amlodipin je slabi inhibitor CYP3A. Uz istodobnu primjenu mTOR inhibitora, amlodipin može povećati izloženost mTOR inhibitorima.

U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije utjecao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.

Kombinacije o kojima treba voditi računa:

Alfa-1 blokatori koji se primjenjuju u urologiji (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulozin, terazosin)
Povećanje hipotenzivnog učinka. Rizik od teške ortostatske hipotenzije.

Amifostin
Povećanje hipotenzivnog učinka zbrajanjem nuspojava.

Imipraminski antidepresivi, antipsihotici
Povećani antihipertenzivni učinak i rizik od ortostatske hipotenzije (aditivni učinak).

Beta-blokatori koji se primjenjuju pri zatajenju srca (bisoprolol, karvedilol, metoprolol)
Rizik od hipotenzije i zatajenja srca u bolesnika s latentnim ili nekontroliranim zatajenjem srca (*in vitro* negativni inotropni učinak dihidropiridina, razlikuje se ovisno o proizvodima, koji može povećati negativne inotropne učinke beta-blokatora). Prisutnost liječenja beta-blokatorima može smanjiti refleksnu simpatičku reakciju koja se pokreće u slučaju pretjeranih hemodinamskih posljedica.

HALMED
08 - 07 - 2026
ODOBRENO

Kortikosteroid, tetrakozaktid
Smanjenje antihipertenzivnog učinka (učinak kortikosteroida na zadržavanje vode i natrija).

Ostali antihipertenzivi
Istodobna primjena amlodipina s drugim antihipertenzivnim lijekom (beta-blokator, blokator angiotenzin II receptora (ARB), diuretik, ACE inhibitor) može povećati hipotenzivni učinak amlodipina. Liječenje organskim nitratima (npr. gliceril trinitratom) ili drugim vazodilatatorima potrebno je razmotriti s oprezom.

Sildenafil
Jedna doza sildenafila od 100 mg u ispitanika s esencijalnom hipertenzijom nije utjecala na farmakokinetičke parametre amlodipina. Tijekom kombinirane primjene amlodipina i sildenafila, svaki je lijek neovisno jedan o drugome imao vlastiti učinak snižavanja krvnog tlaka.

Ciklosporin
Nisu provedena ispitivanja interakcija lijekova s ciklosporinom i amlodipinom u zdravih dobrovoljaca ili u drugim populacijama s iznimkom bolesnika s transplantiranim bubregom, kod kojih su primijećena varijabilna povećanja najniže koncentracije (prosječno 0 % – 40 %) ciklosporina. Potrebno je razmotriti praćenje razine ciklosporina u bolesnika s transplantiranim bubregom na liječenju amlodipinom, a dozu ciklosporina treba smanjiti prema potrebi.

U ispitivanjima interakcija također je pokazano da cimetidin, atorvastatin, aluminijeve/magnezijeve soli i digoksin nisu utjecali na farmakokinetiku amlodipina.

Učinak istodobno primijenjenih lijekova na atorvastatin

Atorvastatin se metabolizira putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4) i supstrat je jetrenih transportera, polipeptidnog prijenosnika organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i prijenosnika 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina supstrati su OATP1B1. Atorvastatin je također identificiran kao supstrat efluksnog transportera P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (BCRP), koji mogu ograničiti intestinalnu apsorpciju i bilijarni klirens atorvastatina (vidjeti dio 5.2). Istodobna primjena lijekova koji su inhibitori CYP3A4 ili transportnih proteina može dovesti do povećanja koncentracije atorvastatina u plazmi i povećanog rizika od miopatije. Rizik također može biti povećan pri istodobnoj primjeni atorvastatina s drugim lijekovima koji mogu izazvati miopatiju, kao što su derivati fibratne kiseline i ezetimib (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Inhibitori CYP3A4
Pokazalo se da snažni inhibitori CYP3A4 dovode do izrazito povišenih koncentracija atorvastatina (vidjeti Tablicu 1 i specifične informacije u nastavku). Istodobnu primjenu snažnih inhibitora CYP3A4 (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, neki antivirusni lijekovi koji se primjenjuju u liječenju HCV-a (npr. elbasvir/grazoprevir) i inhibitori HIV proteaze uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir itd.) treba izbjegavati ako je moguće. U slučajevima kada se istodobna primjena ovih lijekova s atorvastatinom ne može izbjeći, treba razmotriti niže početne i maksimalne doze atorvastatina i preporučeno je odgovarajuće kliničko praćenje tih bolesnika (vidjeti tablicu 1).

Blagi inhibitori CYP3A4: (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil i flukonazol) mogu povećati koncentracije atorvastatina u plazmi (vidjeti tablicu 1). Opažen je povećan rizik od miopatije pri primjeni eritromicina u kombinaciji sa statinima. Nisu provedena ispitivanja interakcija kojima bi se procijenili učinci amiodarona ili verapamila na atorvastatin. Poznato je da i amiodaron i verapamil inhibiraju aktivnost CYP3A4 i da istodobna primjena s atorvastatinom može dovesti do povećane izloženosti atorvastatinu. Stoga treba razmotriti nižu maksimalnu dozu atorvastatina i preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje bolesnika pri istodobnoj primjeni s umjerenim inhibitorima CYP3A4. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje nakon početka ili nakon prilagodbe doze inhibitora.

HALMED
08 - 07 - 2026
ODOBRENO

Induktori CYP3A4
Istodobna primjena atorvastatina s induktorima citokroma P450 3A (npr. efavirenz, rifampicin, gospina trava, karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, fosfenitoin, primidon) može uzrokovati varijabilno smanjenje koncentracije atorvastatina u plazmi. Zbog dvostrukog mehanizma interakcije rifampicina (indukcija citokroma P450 3A i inhibicija prijenosnika unosa hepatocita OATP1B1), preporučuje se istodobni početak primjene atorvastatina i rifampicina, jer je odgođena primjena atorvastatina nakon primjene rifampicina povezana sa značajnim smanjenjem u koncentracijama atorvastatina u plazmi. Međutim, učinak rifampicina na koncentracije atorvastatina u hepatocitima je nepoznat i ako se istodobna primjena ne može izbjeći, bolesnike je potrebno pažljivo pratiti u pogledu učinkovitosti.

Inhibitori transportnih proteina
Inhibitori transportnih proteina mogu povećati sustavnu izloženost atorvastatinu. Ciklosporin i letermovir su inhibitori prijenosnika uključenih u dispoziciju atorvastatina, tj. OATP1B1/1B3, P-gp i BCRP, što dovodi do povećane sistemske izloženosti atorvastatinu (vidjeti Tablicu 1). Učinak inhibicije prijenosnika unosa u jetru na izloženost atorvastatinu u hepatocitima nije poznat. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, preporučuje se smanjenje doze i kliničko praćenje učinkovitosti (vidjeti Tablicu 1).

Primjena atorvastatina ne preporučuje se u bolesnika koji uzimaju letermovir istodobno s ciklosporinom (vidjeti dio 4.4).

Gemfibrozil/derivati fibrinske kiseline
Monoterapija fibratima povremeno je povezana s mišićnim događajima, uključujući rabdomiolizu. Rizik od ovih događaja može biti povećan pri istodobnoj primjeni derivata fibratne kiseline i atorvastatina. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, potrebno je primijeniti najnižu dozu atorvastatina za postizanje terapijskog cilja, a bolesnike je potrebno odgovarajuće pratiti (vidjeti dio 4.4).

Ezetimib
Monoterapija ezetimibom povremeno je povezana s mišićnim događajima, uključujući rabdomiolizu. Stoga rizik od ovih događaja može biti povećan pri istodobnoj primjeni ezetimiba i atorvastatina. Preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje ovih bolesnika.

Daptomicin
Prijavljeni su slučajevi miopatije i/ili rabdomiolize kod istodobne primjene inhibitora HMG-CoA reduktaze (npr. atorvastatina) i daptomicina. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje (vidjeti dio 4.4).

Kolestipol
Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi bile su niže (omjer koncentracije atorvastatina: 0,74) kada se kolestipol primjenjivao istodobno s atorvastatinom. Međutim, učinci na lipide bili su veći kad su se atorvastatin i kolestipol primjenjivali istodobno nego kad su se oba lijeka primjenjivala zasebno.

Fusidatna kiselina
Rizik miopatije uključujući rabdomiolizu može se povećati konkomitantnom sistemskom primjenom fusidatne kiseline sa statinima. Mehanizam te interakcije (bilo da je farmakodinamička ili farmakokinetička ili oboje) još nije poznat. Prijavljeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući neke smrtne ishode) u bolesnika koji su primali tu kombinaciju.

Ako je liječenje fusidatnom kiselinom za sistemsku primjenu neophodno, liječenje atorvastatinom treba prekinuti tijekom cijelog razdoblja liječenja fusidatnom kiselinom (vidjeti dio 4.4).

HALMED
08 - 07 - 2026
ODOBRENO

Kolhicin
Iako nisu provedena ispitivanja interakcija atorvastatina i kolhicina, prijavljeni su slučajevi miopatije pri istodobnoj primjeni atorvastatina i kolhicina, te je potreban oprez pri propisivanju atorvastatina s kolhicinom.

Učinak atorvastatina na istodobno primijenjene lijekove

Digoksin
Pri istodobnoj primjeni više doza digoksina i 10 mg atorvastatina, koncentracije digoksina u stanju dinamičke ravnoteže blago su porasle. Bolesnike koji uzimaju digoksin potrebno je odgovarajuće nadzirati.

Oralni kontraceptivi
Istodobna primjena atorvastatina s oralnim kontraceptivima dovodi do povećanja koncentracije noretindrona i etinilestradiola u plazmi.

Varfarin
U kliničkom istraživanju bolesnika koji su primali kroničnu terapiju varfarinom, istodobna primjena atorvastatina od 80 mg dnevno s varfarinom uzrokovala je malo smanjenje protrombinskog vremena od oko 1,7 sekundi tijekom prva 4 dana doziranja koje se vratilo na normalnu vrijednost unutar 15 dana liječenja atorvastatinom.
Iako su prijavljeni samo vrlo rijetki slučajevi klinički značajnih interakcija s antikoagulansima, protrombinsko vrijeme treba odrediti prije početka liječenja atorvastatinom u bolesnika koji uzimaju kumarinske antikoagulanse i dovoljno često u ranoj fazi liječenja kako bi se osiguralo da ne dođe do značajne promjene protrombinskog vremena. Nakon što se dokumentira stabilno protrombinsko vrijeme, protrombinsko vrijeme se može pratiti u intervalima koji se obično preporučuju za bolesnike koji uzimaju kumarinske antikoagulanse. Ako se doza atorvastatina promijeni ili prekine, treba ponoviti isti postupak. Liječenje atorvastatinom ne povezuje se s krvarenjem ili promjenama protrombinskog vremena u bolesnika koji ne uzimaju antikoagulanse.

Tablica 1: Učinak istodobno primijenjenih lijekova na farmakokinetiku atorvastatina

Istodobno primijenjeni lijek i režim doziranja	Atorvastatin		
	Doza (mg)	Omjer AUC[&]	Klinička preporuka[#]
Glekaprevir 400 mg OD / pibrentasvir 120 mg OD, 7 dana	10 mg OD, 7 dana	8,3	Istodobna primjena s proizvodima koji sadrže glekaprevir ili pibrentasvir je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Tipranavir 500 mg BID / ritonavir 200 mg BID, 8 dana (od 14. do 21. dana)	40 mg prvog dana, 10 mg 20. dan	9,4	U slučajevima kada je istodobna primjena s atorvastatinom neophodna, nemojte prekoračiti dozu od 10 mg atorvastatina dnevno. Preporučuje se kliničko praćenje ovih bolesnika
Telaprevir 750 mg q8h, 10 dana	20 mg, SD	7,9	
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stabilna doza	10 mg OD, 28 dana	8,7	
Lopinavir 400 mg BID / ritonavir 100 mg BID, 14 dana	20 mg OD, 4 dana	5,9	Nema posebne preporuke. Kombinacija amlodipin/atorvastatin sadrži 10 mg atorvastatina.
Klaritromicin 500 mg BID, 9 dana	80 mg OD, 8 dana	4,5	

HALMED
08 - 07 - 2026
ODOBRENO

Istodobno primijenjeni lijek i režim doziranja	Atorvastatin		
	Doza (mg)	Omjer AUC[&]	Klinička preporuka[#]
Sakvinavir 400 mg BID/ ritonavir (300 mg BID od 5. do 7. dana, povećano na 400 mg BID 8. dan), od 4. do 18. dana, 30 minuta nakon doziranja atorvastatina	40 mg OD, 4 dana	3,9	
Darunavir 300 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 9 dana	10 mg OD, 4 dana	3,4	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dana	40 mg SD	3,3	
Fosamprenavir 700 mg BID / ritonavir 100 mg BID, 14 dana	10 mg OD, 4 dana	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dana	10 mg OD, 4 dana	2,3	
Elbasvir 50 mg OD / grazoprevir 200 mg OD, 13 dana	10 mg SD	1,95	Doza atorvastatina ne smije prijeći dnevnu dozu od 20 mg tijekom istodobne primjene s lijekovima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir.
Letermovir 480 mg OD, 10 dana	20 mg SD	3,29	Doza atorvastatina ne smije prijeći dnevnu dozu od 20 mg tijekom istodobne primjene s lijekovima koji sadrže letermovir.
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 dana	10 mg OD, 28 dana	1,74	Nema posebne preporuke
Sok od grejpa, 240 ml OD *	40 mg, SD	1,37	Ne preporučuje se istodobni unos velikih količina soka od grejpa i atorvastatina.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dana	40 mg, SD	1,51	Nakon početka ili nakon prilagodbe doze diltiazema, preporučuje se odgovarajuće kliničko praćenje ovih bolesnika.
Eritromicin 500 mg QID, 7 dana	10 mg, SD	1,33	Preporučuje se kliničko praćenje ovih bolesnika.
Cimetidin 300 mg QID, 2 tjedna	10 mg OD, 2 tjedna	1,00	Nema posebne preporuke.
Kolestipol 10 g BID, 24 tjedna	40 mg OD, 8 tjedna	0,74**	Nema posebne preporuke
Antacidna suspenzija magnezijevog i aluminijevog hidroksida, 30 ml QID, 17 dana	10 mg OD, 15 dana	0,66	Nema posebne preporuke.
Efavirenz 600 mg OD, 14 dana	10 mg tijekom 3 dana	0,59	Nema posebne preporuke.
Rifampicin 600 mg OD, 7 dana (istodobna primjena)	40 mg SD	1,12	Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, preporučuje se istodobna primjena atorvastatina i rifampicina, uz kliničko praćenje.
Rifampicin 600 mg OD, 5 dana (odvojene doze)	40 mg SD	0,20	

HALMED
08 - 07 - 2026
ODOBRENO

Istodobno primijenjeni lijek i režim doziranja	Atorvastatin		
	Doza (mg)	Omjer AUC[&]	Klinička preporuka[#]
Gemfibrozil 600 mg BID, 7 dana	40 mg SD	1,35	Preporučuje se kliničko praćenje ovih bolesnika.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dana	40 mg SD	1,03	Preporučuje se kliničko praćenje ovih bolesnika.
Boceprevir 800 mg TID, 7 dana	40 mg SD	2,3	Preporučuje se niža početna doza i odgovarajuće kliničko praćenje ovih bolesnika. Doza atorvastatina ne smije prijeći dnevnu dozu od 20 mg tijekom istodobne primjene s boceprevirom.

[&] Predstavlja omjer liječenja (istodobno primijenjen lijek plus atorvastatin naspram samog atorvastatina).
[#] Za klinički značaj vidjeti dijelove 4.4 i 4.5.
* Sadrži jednu ili više tvari koje inhibiraju CYP3A4 i mogu povećati koncentracije lijekova u plazmi koje metabolizira CYP3A4. Uzimanje jedne čaše soka od grejpa od 240 ml također je rezultiralo smanjenjem AUC-a od 20,4 % za aktivni ortohidroksi metabolit. Velike količine soka od grejpa (preko 1,2 l dnevno tijekom 5 dana) povećale su AUC atorvastatina 2,5 puta i AUC djelatne tvari (atorvastatin i metaboliti).
** Omjer temeljen na jednom uzorku uzetom 8 – 16 sati nakon doziranja.
OD = jednom dnevno; SD = jedna doza; BID = dva puta dnevno; TID = tri puta dnevno; QID = četiri puta dnevno

Tablica 2: Učinak atorvastatina na farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova

Atorvastatin i režim doziranja	Istodobno primijenjeni lijek		
	Lijek/doza (mg)	Omjer AUC[&]	Klinička preporuka
80 mg OD, 10 dana	Digoksin 0,25 mg OD, 20 dana	1,15	Bolesnike koji uzimaju digoksin potrebno je odgovarajuće nadzirati.
40 mg OD, 22 dana	Oralni kontraceptiv OD, 2 mjeseca - noretindron 1 mg -etinil estradiol 35 µg	1,28 1,19	Nema posebne preporuke.
80 mg OD, 15 dana	* Fenazon, 600 mg SD	1,03	Nema posebne preporuke.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID / ritonavir 200 mg BID, 7 dana	1,08	Nema posebne preporuke.
10 mg OD, 4 dana	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dana	0,73	Nema posebne preporuke.
10 mg OD, 4 dana	Fosamprenavir 700 mg BID / ritonavir 100 mg BID, 14 dana	0,99	Nema posebne preporuke.

[&] Predstavlja omjer liječenja (istodobno primijenjen lijek plus atorvastatin naspram samog atorvastatina).
* Istodobna primjena višestrukih doza atorvastatina i fenazona pokazala je mali ili nikakav mjerljivi učinak na klirens fenazona.
OD = jednom dnevno; SD = jedna doza; BID = dva puta dnevno

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Lirtonen je kontraindiciran tijekom trudnoće i dojenja.

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti odgovarajuće kontracepcijske mjere tijekom liječenja (vidjeti dio 4.3).

HALMED
08 - 07 - 2026
ODOBRENO

Trudnoća

Sigurnost u trudnica nije utvrđena. Nisu provedena kontrolirana klinička ispitivanja atorvastatina u trudnica. Primljena su rijetka izvješća o kongenitalnim anomalijama nakon intrauterine izloženosti inhibitorima HMG-CoA reduktaze. Ispitivanja na životinjama pokazala su toksičnost za reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Liječenje majke atorvastatinom može smanjiti fetalne razine mevalonata koji je prekursor biosinteze kolesterola. Ateroskleroza je kronični proces i obično bi prekid uzimanja lijekova za snižavanje lipida tijekom trudnoće trebao imati mali utjecaj na dugoročni rizik povezan s primarnom hiperkolesterolemijom.

Iz tih razloga, Lirtonen se ne smije primjenjivati u žena koje su trudne, pokušavaju zatrudnjeti ili sumnjaju da su trudne. Liječenje lijekom Lirtonen treba obustaviti tijekom trajanja trudnoće ili dok se ne utvrdi da žena nije trudna (vidjeti dio 4.3.)

U slučaju otkrivanja trudnoće tijekom liječenja, uzimanje lijeka Lirtonen mora se odmah prekinuti.

Dojenje

Amlodipin se izlučuje u majčino mlijeko. Procjena udjela majčine doze koju je primilo dojenče izračunata je interkvartilnim rasponom od 3 – 7 %, maksimalno 15 %. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat. Nije poznato izlučuju li se atorvastatin/metaboliti u majčino mlijeko. U štakora su koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi slične onima u mlijeku (vidjeti dio 5.3). Zbog mogućnosti pojave ozbiljnih nuspojava, žene koje uzimaju Lirtonen ne bi trebale dojiti svoju djecu (vidjeti dio 4.3). Atorvastatin je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

U ispitivanjima na životinjama atorvastatin nije utjecao na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3).

U nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala zabilježene su reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermija. Klinički podaci su nedostatni u pogledu mogućeg učinka amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju na štakorima utvrđeni su štetni učinci na plodnost mužjaka (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije provedeno istraživanje za utvrđivanje učinka kombinacije amlodipin/atorvastatin na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Atorvastatin u lijeku Lirtonen ima zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Međutim, na temelju farmakodinamičkih svojstava amlodipina u lijeku Lirtonen, potrebno je uzeti u obzir moguću pojavu omaglice, glavobolje, umora ili mučnine tijekom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

HALMED
08 - 07 - 2026
ODOBRENO

Sigurnost kombinacije amlodipin/atorvastatin procijenjena je u 1092 bolesnika u dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjima na liječenju istodobne hipertenzije i dislipidemije. U kliničkim ispitivanjima kombinacije amlodipin/atorvastatin nisu uočene nuspojave svojstvene ovoj kombinaciji. Nuspojave su ograničene na one koje su prethodno prijavljene za amlodipin i/ili atorvastatin (pogledajte odgovarajuće tablice nuspojava u nastavku).

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, prekid terapije zbog kliničkih nuspojava ili laboratorijskih abnormalnosti bio je potreban samo u 5,1 % bolesnika liječenih i amlodipinom i atorvastatinom u usporedbi s 4,0 % bolesnika koji su primali placebo.

Sljedeće nuspojave, navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, odnose se pojedinačno na amlodipin i atorvastatin:

Vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 do < 1/10); manje često (≥ 1/1000 do < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	**Nuspojave**	**Učestalost**	
		Amlodipin	**Atorvastatin**
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis	-	Često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Leukopenija	Vrlo rijetko	-
	Trombocitopenija	Vrlo rijetko	Rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Vrlo rijetko	Često
	Anafilaksija	-	Vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipoglikemija	-	Manje često
	Hiperglikemija*	Vrlo rijetko	Često
	Povećanje tjelesne težine	Manje često	Manje često
	Smanjenje tjelesne težine	Manje često	-
	Anoreksija	-	Manje često
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Manje često	Manje često
	Promjene raspoloženja (uključujući tjeskobu)	Manje često	-
	Noćne more	-	Manje često
	Depresija	Manje često	Nepoznato
	Konfuzija	Rijetko	-
Poremećaji živčanog sustava	Somnolencija	Često	-
	Omaglica	Često	Manje često
	Glavobolja (osobito na početku liječenja)	Često	Često
	Tremor	Manje često	-
	Hipoestezija, parestezija	Manje često	Manje često
	Sinkopa	Manje često	-
	Hipertonija	Vrlo rijetko	-
	Periferna neuropatija	Vrlo rijetko	Rijetko
	Amnezija	-	Manje često
	Disgeuzija	Manje često	Manje često
	Ekstrapiramidni sindrom	Nepoznato	-
	Miastenija gravis	-	Nepoznato
Poremećaji oka	Zamagljen vid		Manje često
	Poremećaji vida (uključujući diplopiju)	Često	Rijetko
	Okularna miastenija	-	Nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	Manje često	Manje često
	Gubitak sluha	-	Vrlo rijetko

HALMED
08 - 07 - 2026
ODOBRENO

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost	
		Amlodipin	Atorvastatin
Srčani poremećaji	Palpitacije	Često	-
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atrija)	Manje često	-
	Angina pektoris	Rijetko	-
	Infarkt miokarda	Vrlo rijetko	-
Krvožilni poremećaji	Crvenilo praćeno osjećajem vrućine	Često	-
	Hipotenzija	Manje često	-
	Vaskulitis	Vrlo rijetko	-
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Faringolaringealna bol	-	Često
	Epistaksa	-	Često
	Dispneja	Često	-
	Rinitis	Manje često	-
	Kašalj	Manje često	-
	Intersticijska plućna bolest, osobito kod dugotrajnog liječenja	-	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	Hiperplazija gingive	Vrlo rijetko	-
	Mučnina	Često	Često
	Bolovi u gornjem i donjem dijelu trbuha	Često	Manje često
	Povraćanje	Manje često	Manje često
	Dispepsija	Često	Često
	Poremećaji u uobičajenom radu crijeva (uključujući proljev i zatvor)	Često	-
	Suhoća u ustima	Manje često	-
	Disgeuzija	Manje često	-
	Proljev, zatvor, nadutost	-	Često
	Gastritis	Vrlo rijetko	-
	Pankreatitis	Vrlo rijetko	Manje često
	Podrigivanje	-	Manje često
Poremećaji jetre i žuči	Hepatitis	Vrlo rijetko	Manje često
	Kolestaza	-	Rijetko
	Zatajenje jetre	-	Vrlo rijetko
	Žutica	Vrlo rijetko	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Bulozni dermatitis uključujući multiformni eritem	Vrlo rijetko	Rijetko
	Quinckeov edem	Vrlo rijetko	-
	Multiformni eritem	Vrlo rijetko	-
	Alopecija	Manje često	Manje često
	Purpura	Manje često	-
	Promjena boje kože	Manje često	-
	Pruritus	Manje često	Manje često
	Osip	Manje često	Manje često
	Hiperhidroza	Manje često	-
	Egzantem	Manje često	-
	Urtikarija	Manje često	Manje često
	Angioneurotski edem	Vrlo rijetko	Rijetko
	Eksfolijativni dermatitis	Vrlo rijetko	-
	Fotosenzitivnost	Vrlo rijetko	-

HALMED
08 - 07 - 2026
ODOBRENO

MedDRA Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost	
		Amlodipin	Atorvastatin
	Stevens-Johnsonov sindrom	Vrlo rijetko	Rijetko
	Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznato	Rijetko
	Lihenoidna reakcija na lijek	-	Rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	Oticanje zglobova (uključujući oticanje gležnja)	Često	Često
	Grčevi u mišićima	Često	Često
	Artralgija, mijalgija (vidjeti dio 4.4)	Manje često	Često
	Bol u leđima	Manje često	Često
	Bol u vratu	-	Manje često
	Bol u ekstremitetima	-	Često
	Zamor mišića	-	Manje često
	Miozitis (vidjeti dio 4.4)	-	Rijetko
	Rabdomioliza, miopatija (vidjeti dio 4.4)	-	Rijetko
	Ruptura mišića	-	Rijetko
	Tendinopatija, u rijetkim slučajevima ruptura tetive	-	Rijetko
	Sindrom sličan lupusu	-	Vrlo rijetko
	Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija	-	Nepoznato (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji bubrega i mokraćnog trakta	Poremećaj mokrenja, nokturija, povećana učestalost mokrenja	Manje često	-
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Impotencija	Manje često	Manje često
	Ginekomastija	Manje često	Vrlo rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Edem	Vrlo često	Manje često
	Periferni edem	-	Manje često
	Umor	Često	Manje često
	Astenija	Često	Manje često
	Bol u prsima	Manje često	Manje često
	Bol	Manje često	-
	Malaksalost	Manje često	Manje često
	Pireksija	-	Manje često
Pretrage	Povećanje vrijednosti jetrenih enzimima ALT, AST (uglavnom u skladu s kolestazom)	Vrlo rijetko	Često
	Povišene razine CK-a u krvi (vidjeti dio 4.4)	-	Često
	Pozitivni leukociti u urinu	-	Manje često

* dijabetes melitus je prijavljen s nekim statinima: učestalost ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti čimbenika rizika (glukoza natašte ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m^2, povišeni trigliceridi, povijest hipertenzije).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nema podataka o predoziranju kombinacijom amlodipin/atorvastatin u ljudi.

HALMED
08 - 07 - 2026
ODOBRENO

Amlodipin

Za amlodipin, iskustvo s namjernim predoziranjem u ljudi je ograničeno. Ozbiljno predoziranje može dovesti do pretjerane periferne vazodilatacije i moguće refleksne tahikardije. Zabilježena je izražena i najvjerojatnije produljena sustavna hipotenzija do i uključujući pojavu šoka sa smrtnim ishodom.. Rijetko je prijavljen nekardiogeni plućni edem kao posljedica predoziranja amlodipinom koji se može manifestirati s odgođenim početkom (24 – 48 sati nakon uzimanja) i zahtijevati ventilacijsku potporu. Rane reanimacijske mjere (uključujući preopterećenje tekućinom) za održavanje perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti precipitirajući čimbenici.

Svaka hipotenzija uzrokovana predoziranjem amlodipinom zahtijeva praćenje u kardiološkoj jedinici za intenzivno liječenje. Vazokonstriktor može pomoći u vraćanju vaskularnog tonusa i krvnog tlaka. Budući da se amlodipin u velikoj mjeri veže za proteine, dijaliza vjerojatno neće biti korisna.

Atorvastatin

Za predoziranje atorvastatinom nije dostupno specifično liječenje. Ako dođe do predoziranja, bolesnika treba liječiti simptomatski i prema potrebi primijeniti suportivne mjere. Potrebno je napraviti pretrage jetrene funkcije i pratiti razine CK-a u serumu. Zbog opsežnog vezanja lijeka na proteine plazme, hemodijaliza ne bi trebala značajno povećati klirens atorvastatina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostale kombinacije inhibitora HMG-KoA reduktaze (atorvastatin i amlodipin), ATK oznaka: C10 BX03

Mehanizam djelovanja
Lirtonen ima dvostruki mehanizam djelovanja; amlodipin kao dihidropiridinski kalcijev antagonist (antagonist kalcijevih iona ili blokator sporih kanala) i atorvastatin kao inhibitor HMG-CoA reduktaze. Amlodipin u lijeku Lirtonen inhibira transmembranski influks iona kalcija u vaskularni glatki mišić i srčani mišić. Atorvastatin u lijeku Lirtonen je selektivan kompetitivan inhibitor HMG-CoA reduktaze, enzima koji ograničava brzinu koji pretvara -03-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A u mevalonat, koji je prekursor sterola, uključujući kolesterol.

Nije zabilježena promjena učinka amlodipina na sistolički krvni tlak s kombinacijom amlodipin/atorvastatin u usporedbi sa samim amlodipinom.

Na isti način nije zabilježena promjena učinka atorvastatina na LDL-C s kombinacijom amlodipin/atorvastatin u usporedbi sa samim atorvastatinom.

Klinička djelotvornost i sigurnost
Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (Anglo-skandinavsko ispitivanje srčanih ishoda (ASCOT)) je randomizirano ispitivanje uz 2x2 faktorijalni dizajn u kojemu su se usporedila dva antihipertenzivna režima u ukupno 19.257 bolesnika (skupina za snižavanje krvnog tlaka – ASCOT-BPLA), kao i učinak dodatka 10 mg atorvastatina u usporedbi s placebom u 10.305 bolesnika (skupina za snižavanje lipida – ASCOT-LLA) u smrtonosnim i nesmrtonosnim koronarnim događajima:

Učinak atorvastatina na smrtonosne i nesmrtonosne koronarne događaje procijenjen je u randomiziranom dvostruko slijepom placebom kontroliranom istraživanju (ASCOT-LLA) u 10.305 hipertenzivnih bolesnika u dobi od 40 do 79 godina koji nisu imali infarkt miokarda ili nisu liječili anginu i s razinom ukupnog kolesterola (UK) ≤ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Svi su bolesnici imali najmanje 3 od sljedećih unaprijed definiranih čimbenika kardiovaskularnog rizika: muški spol, dob (≥55 godina), pušenje, dijabetes, povijest preuranjene koronarne bolesti srca među rođacima u prvom koljenu, UK:HDL ≥6,

HALMED
08 - 07 - 2026
ODOBRENO

periferna vaskularna bolest, hipertrofija lijeve klijetke, prethodni cerebrovaskularni događaj, specifične EKG abnormalnosti, proteinurija/albuminurija.

Bolesnici su liječeni antihipertenzivnim režimima koji su se temeljili na amlodipinu (5 – 10 mg) ili atenololu (50-100 mg). Da bi se postigli daljnje ciljne vrijednosti krvnog tlaka (BP) (< 140/90 mm Hg za bolesnike bez dijabetesa, < 130/80 mm Hg za bolesnike s dijabetesom), skupini amlodipina mogao se u terapiju dodati perindopril (4 – 8 mg), a skupini atenolola bendroflumetiazid kalij (1,25 – 2,5 mg). Terapija treće linije bila je doksazosin GITS (4 – 8 mg) za obje skupine. U skupini koja je primala atorvastatin bilo je 5168 bolesnika (2584 bolesnika primalo je amlodipin, a 2584 bolesnika primalo je atenolol) i 5137 u skupini koja je primala placebo (2554 bolesnika primalo je amlodipin, a 2583 bolesnika primalo je atenolol).

Kombinacija amlodipina s atorvastatinom rezultirala je značajnim smanjenjem rizika u kompozitnoj primarnoj mjeri ishoda smrtonosne koronarne bolesti srca i nesmrtonosnog infarkta miokarda za:

• 53 % (95 % interval pouzdanosti 31 % do 68 %, p<0,0001) u usporedbi s amlodipinom + placebom,

• 39 % (95 % interval pouzdanosti 8 % do 59 %, p<0,016) u usporedbi s atenololom+ atorvastatinom.

Krvni tlak značajno se smanjio za oba režima liječenja i značajno više za režim na bazi amlodipina i atorvastatina nego za režim na bazi atenolola i atorvastatina (-26,5/-15,6 mmHg za amlodipin i atorvastatin u odnosu na -24,7/-13,6 mmHg za atenolol i atorvastatin). P vrijednosti razlika između dvije skupine bile su 0,0036 (za sistolički krvni tlak) i < 0,0001 (za dijastolički krvni tlak).

The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (Ispitivanje antihipertenziva i liječenja snižavanjem lipida za sprječavanje srčanog udara (ALLHAT))

Randomizirano dvostruko slijepo istraživanje naziva *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) provedeno je kako bi se usporedili učinci amlodipina ili lizinoprila s klortalidonom kao prva linija terapije u bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom.

Ukupno 33.357 bolesnika s hipertenzijom u dobi od 55 ili više godina bilo je randomizirano i praćeno u prosjeku 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni čimbenik rizika za koronarnu bolest srca, uključujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (> 6 mjeseci prije uključivanja) ili dokumentaciju o drugim aterosklerotskim kardiovaskularnim bolestima (ukupno 51,5 %), dijabetes tipa 2 (36,1 %), HDL-kolesterol < 35 mg/dl (11,6 %), hipertrofiju lijeve klijetke koja je dijagnosticirana elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9 %), aktualno pušenje cigareta (21,9 %).

Primarna mjera ishoda bila je kombinacija smrtonosne koronarne bolesti srca ili nesmrtonosnog infarkta miokarda. 11,3 % bolesnika u skupini koja je primala amlodipin postiglo je primarnu mjeru ishoda u odnosu na 11,5 % u skupini koja je primala klortalidon (RR od 0,98, 95 % CI [0,90 – 1,07] p=0,65). Među sekundarnim mjerama ishoda:

- stope smrtnosti uslijed svih uzroka iznosile su 17,3 % u skupini koja je primala klortalidon i 16,8 % u skupini koja je primala amlodipin (amlodipin u odnosu na klortalidon RR 0,96, 95 % CI [0,89 – 1,02] p=0,20)
- incidencija zatajenja srca (komponenta kompozitne kombinirane kardiovaskularne mjere ishoda) bila je značajno viša u skupini koja je primala amlodipin u usporedbi sa skupinom koja je primala klortalidon (10,2 % % naspram 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI [1,25 – 1,52] p<0,001).

Ispitivanje nije pokazalo superiornost nijednog lijeka u odnosu na primarnu mjeru ishoda, analiza rezultata provedena *a posteriori* pokazala je da amlodipin smanjuje primarne mjere ishoda smrtonosne koronarne bolesti srca i nesmrtonosnog infarkta miokarda te smrtnost uslijed svih uzroka sekundarne mjere ishoda u sličnoj mjeri kao klortalidon.

U ispitivanju *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels* (Prevencija moždanog udara agresivnim smanjenjem razine kolesterola (SPARCL)), učinak atorvastatina od 80 mg dnevno

HALMED
08 - 07 - 2026
ODOBRENO

ili placeba na moždani udar procijenjen je u 4731 bolesnika koji su imali moždani udar ili tranzitorni ishemijski napad (TIA) unutar prethodnih 6 mjeseci i nisu imali povijest koronarne bolesti srca (CHD). Bolesnici su bili 60 % muškarci, u dobi od 21 do 92 godine (prosječna dob 63 godine) i imali su prosječnu početnu vrijednost LDL-a od 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Prosječna vrijednost LDL-kolesterola iznosila je 73 mg/dl (1,9 mmol/l) tijekom liječenja atorvastatinom i 129 mg/dl (3,3 mmol/l) tijekom liječenja placebom. Medijan praćenja nakon liječenja bio je 4,9 godina.

Atorvastatin od 80 mg smanjio je rizik primarne mjere ishoda smrtonosnog ili nesmrtonosnog moždanog udara za 15 % (HR 0,85; 95 % CI, 0,72 – 1,00; p=0,05 ili 0,84; 95 % CI, 0,71 – 0,99; p=0,03 nakon prilagodbe za osnovne faktore) u usporedbi s placebom. Smrtnost uslijed svih uzroka iznosila je 9,1 % (216/2365) za atorvastatin naspram 8,9 % (211/2366) za placebo.

U post-hoc analizi, atorvastatin od 80 mg smanjio je incidenciju ishemijskog moždanog udara (218/2365, 9,2 % naspram 274/2366, 11,6 %, p=0,01) i povećao incidenciju hemoragičnog moždanog udara (55/2365, 2,3 % naspram 33/2366, 1,4 %, p=0,02) u usporedbi s placebom.

- Rizik od hemoragijskog moždanog udara bio je povećan u bolesnika koji su pristupili ispitivanju s prethodnim hemoragičnim moždanim udarom (7/45 za atorvastatin u odnosu na 2/48 za placebo; HR 4,06; 95 % CI, 0,84 – 19,57), a rizik od ishemijskog moždanog udara bio je sličan za sve skupine (3/45 za atorvastatin naspram 2/48 za placebo; HR 1,64; 95 % CI, 0,27 – 9,82).

- Rizik od hemoragičnog moždanog udara bio je povećan u bolesnika koji su pristupili ispitivanju s prethodnim lakunarnim infarktom (20/708 za atorvastatin naspram 4/701 za placebo; HR 4,99; 95 % CI, 1,71 – 14,61), ali se rizik od ishemijskog moždanog udara također smanjio u ovih bolesnika (79/708 za atorvastatin u odnosu na 102/701 za placebo; HR 0,76; 95 % CI, 0,57 – 1,02). Moguće je da je neto rizik od moždanog udara povećan u bolesnika s prethodnim lakunarnim infarktom koji primaju atorvastatin 80 mg/dan.

Smrtnost uslijed svih uzroka iznosila je 15,6% (7/45) za atorvastatin naspram 10,4 % (5/48) za placebo u podskupini bolesnika s prethodnim hemoragičnim moždanim udarom. Smrtnost uslijed svih uzroka bila je 10,9 % (77/708) za atorvastatin naspram 9,1 % (64/701) za placebo u podskupini bolesnika s prethodnim lakunarnim infarktom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Podaci o kombinaciji amlodipin/atorvastatin

Nakon oralne primjene uočene su dvije različite vršne koncentracije u plazmi. Prva unutar 1 do 2 sata od primjene može se pripisati atorvastatinu, druga između 6 i 12 sati nakon doziranja može se pripisati amlodipinu. Brzina i opseg apsorpcije (bioraspoloživost) amlodipina i atorvastatina pri uzimanju kombinacije amlodipin/atorvastatin ne razlikuju se značajno od bioraspoloživosti amlodipina i atorvastatina pri istodobnoj primjeni tableta amlodipina i atorvastatina.

Bioraspoloživost amlodipina iz kombinacije amlodipin/atorvastatin nije se promijenila nakon obroka. Iako hrana smanjuje brzinu i opseg apsorpcije atorvastatina iz kombinacije amlodipin/atorvastatin za približno 32 %, odnosno 11 %, prema procjeni C_{max} i AUC, slična smanjenja koncentracija u plazmi nakon obroka uočena su s atorvastatinom bez smanjenja učinka na LDL-kolesterol (vidjeti dolje).

Podaci o amlodipinu

Apsorpcija
Nakon oralne primjene terapijskih doza samog amlodipina, apsorpcija dovodi do vršnih koncentracija u plazmi između 6 – 12 sati nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost procijenjena je na između 64 i 80 %. Volumen raspodjele lijeka otprilike je 21 l/kg. Prisutnost hrane ne mijenja bioraspoloživost amlodipina.

HALMED
08 - 07 - 2026
ODOBRENO

Distribucija
Ispitivanja in vitro s amlodipinom pokazala su da se približno 97,5 % lijeka u cirkulaciji veže na proteine plazme u hipertenzivnih bolesnika.

Biotransformacija
Amlodipin se u velikoj mjeri (oko 90 %) pretvara u neaktivne metabolite metaboliziranjem u jetri.

Eliminacija
Eliminacija amlodipina iz plazme je dvofazna sa terminalnim poluvremenom eliminacije od oko 30 – 50 sati. Razine stanja dinamičke ravnoteže plazme postižu se nakon 7 do 8 dana uzastopnog doziranja. 10% ishodišnog spoja amlodipina i 60% metabolita amlodipina izlučuje se u mokraći.

Podaci o atorvastatinu

Apsorpcija
Atorvastatin se brzo apsorbira, maksimalne koncentracije u plazmi postižu se unutar 1 do 2 sata. Opseg apsorpcije povećava se proporcionalno dozi atorvastatina. Apsolutna bioraspoloživost atorvastatina (osnovni lijek) je približno 12 %, a sistemska dostupnost inhibitorne aktivnosti HMG-CoA reduktaze je približno 30 %. Niska sistemska dostupnost pripisuje se presistemskom klirensu u gastrointestinalnoj sluznici i/ili metabolizmu prvog prolaza kroz jetru. Iako hrana smanjuje brzinu apsorpcije lijeka za približno 25 % i opseg apsorpcije lijeka za približno 9 %, prema procjeni C_{max} i AUC, smanjenje LDL-kolesterola je slično bez obzira na to daje li se atorvastatin s hranom ili bez nje. Koncentracije atorvastatina u plazmi niže su (približno 30% za C_{max} i AUC) nakon večernje primjene lijeka u usporedbi s jutarnjom. Međutim, smanjenje LDL-kolesterola- je jednako bez obzira na doba dana kada se lijek primjenjuje.

Distribucija
Srednji volumen distribucije atorvastatina je približno 381 litara. Otprilike ≥95 % atorvastatina vezano je na proteine plazme.

Biotransformacija
Atorvastatin se u velikoj mjeri metabolizira u orto- i parahidroksilirane derivate i razne produkte beta-oksidacije. In vitro inhibicija HMG-CoA reduktaze orto- i parahidroksiliranim metabolitima odgovara onoj atorvastatina. Otprilike 70 % cirkulirajuće inhibitorne aktivnosti za HMG-CoA reduktazu pripisuje se aktivnim metabolitima.

Eliminacija
Atorvastatin i njegovi metaboliti eliminiraju se prvenstveno u žuč nakon metabolizacije u jetri i/ili izvan jetre. Međutim, čini se da lijek ne prolazi kroz značajnu enterohepatičku recirkulaciju. Srednje poluvrijeme eliminacije atorvastatina iz plazme u ljudi je približno 14 sati, ali poluvrijeme inhibicijske aktivnosti za HMG-CoA reduktazu je 20 do 30 sati zbog doprinosa aktivnih metabolita. Manje od 2 % doze atorvastatina prikuplja se u mokraći nakon oralne primjene.

Atorvastatin je supstrat jetrenih prijenosnika, polipeptidnog prijenosnika organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i prijenosnika 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina supstrati su OATP1B1. Atorvastatin je također identificiran kao supstrat efluksnih prijenosnika P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (BCRP), koji mogu ograničiti intestinalnu apsorpciju i bilijarni klirens atorvastatina.

Podaci o amlodipinu i atorvastatinu u posebnim populacijama

Starije osobe
Vrijeme za postizanje vršne koncentracije amlodipina u plazmi slično je u starijih i mlađih ispitanika. Klirens amlodipina ima tendenciju smanjenja s rezultirajućim povećanjem AUC-a i poluvremena eliminacije u starijih bolesnika. Povećanja AUC-a i poluvremena eliminacije u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca bila su očekivana za ispitanu dobnu skupinu bolesnika.

HALMED
08 - 07 - 2026
ODOBRENO

Koncentracije atorvastatina u plazmi više su (približno 40 % za C_{max} i 30 % za AUC) u zdravih starijih ispitanika (u dobi od ≥65 godina) nego u mladih odraslih osoba. Klinički podaci ukazuju na veći stupanj sniženja LDL-a pri bilo kojoj dozi atorvastatina u starije populacije u usporedbi s mlađim odraslim osobama (vidjeti dio 4.4).

Spol
Koncentracije atorvastatina u žena razlikuju se (približno 20 % više za C_{max} i 10 % niže za AUC) od onih u muškaraca. Te razlike nisu bile klinički značajne, što nije rezultiralo klinički značajnim razlikama u učincima lipida među muškarcima i ženama.

Oštećenje bubrega
Oštećenje funkcija bubrega ne utječe značajno na farmakokinetiku amlodipina. Amlodipin se ne može dijalizirati. Stoga bolesnici sa zatajenjem bubrega mogu primiti uobičajenu početnu dozu amlodipina.

U istraživanjima s atorvastatinom, bubrežna bolest nije utjecala na koncentracije u plazmi ili smanjenje LDL-C atorvastatina, stoga nije potrebna prilagodba doze atorvastatina u bolesnika s bubrežnom disfunkcijom.

Oštećenje jetre
Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre imaju smanjeni klirens amlodipina s rezultirajućim povećanjem AUC-a od približno 40 – 60 %. Terapijski odgovor na atorvastatin je nepromijenjen u bolesnika s umjerenom do teškom disfunkcijom jetre, ali je izloženost lijeku znatno povećana. Koncentracije atorvastatina u plazmi značajno su povećane (približno 16 puta u C_{max} i 11 puta u AUC) u bolesnika s kroničnom alkoholnom bolešću jetre (Childs-Pugh B).

Polimorfizam gena SLOC1B1
Unos u jetru svih inhibitora HMG-CoA reduktaze, uključujući atorvastatin, uključuje djelovanje transportnog enzima OATP1B1. U bolesnika s polimorfizmom gena SLCO1B1 postoji rizik od povećane izloženosti atorvastatinu, što može dovesti do povećanog rizika od rabdomiolize (vidjeti dio 4.4). Polimorfizam u genu koji kodira OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) povezan je s 2,4 puta višom izloženošću atorvastatinu (AUC) nego u osoba bez ove varijante genotipa (c.521TT). U ovih bolesnika također je mogući genetski narušeni unos atorvastatina u jetru. Moguće posljedice za učinkovitost nisu poznate.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena neklinička ispitivanja s fiksnom kombinacijom amlodipina i atorvastatina. Pretklinički podaci o amlodipinu ne ukazuju na posebnu opasnost za ljude na temelju uobičajenih ispitivanja sigurnosti, farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala. U ispitivanjima reproduktivne toksikologije s amlodipinom, u štakora je primijećeno produljeno trajanje poroda i veća perinatalna smrtnost.

Atorvastatin nije bio genotoksičan (in vitro i in vivo) niti kancerogen u štakora. Tijekom dvogodišnjeg ispitivanja na miševima, učestalost hepatocelularnog adenoma u mužjaka i hepatocelularnog karcinoma u ženki bila je povećana pri maksimalnoj korištenoj dozi, za koju je sustavna izloženost bila 6 do 11 puta veća od najviše doze za ljude na temelju AUC-a $_{(0-24)}$. Postoje dokazi iz ispitivanja na životinjama da inhibitori HMG-CoA reduktaze mogu utjecati na razvoj embrija ili fetusa. Razvoj potomaka štakora bio je odgođen, a postnatalno preživljavanje smanjeno tijekom izlaganja ženki atorvastatinu u dozama iznad 20 mg/kg/dan (klinička sistemska izloženost). Koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u majčinom mlijeku štakora bile su približno jednake onima u plazmi majki. Atorvastatin nije imao učinak na plodnost mužjaka ili ženki u dozama do 175 odnosno 225 mg/kg/dan i nije bio teratogen.

HALMED
08 - 07 - 2026
ODOBRENO

Reproduktivna toksikologija

Istraživanja reproduktivnosti na štakorima i miševima pokazale su odgođen datum poroda, produljeno trajanje trudova i smanjeno preživljavanje mladunaca pri dozama približno 50 puta većima od maksimalne preporučene doze za ljude na osnovi mg/kg.

Smanjenje plodnosti

Nije bilo učinka na plodnost štakora liječenih amlodipinom (mužjaci 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) u dozama do 10 mg/kg/dan (8 puta* najveća preporučena doza za ljude od 10 mg na mg/m^2 osnovice). U drugom istraživanju na štakorima u kojoj su muški štakori bili liječeni amlodipin besilatom tijekom 30 dana u dozi usporedivoj s dozom za ljude temeljenom na mg/kg, uočeno je smanjenje plazmatskog folikulostimulirajućeg hormona i testosterona, kao i smanjenje gustoće sperme te broja zrelih spermatida i Sertolijevih stanica.

Karcinogeneza, mutageneza

Amlodipin primijenjen u prehrani štakora i miševa tijekom dvije godine, u koncentracijama izračunatima za osiguravanje dnevne doze razine od 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dan, nije ukazao na karcinogenost. Najviša doza (za miševe, slična, a za štakore dvostruko* veća od najveće preporučene kliničke doze od 10 mg na osnovi mg/m^2) bila je blizu maksimalne tolerirane doze za miševe, ali ne i za štakore. Ispitivanja mutagenosti nisu pokazala nikakve učinke povezane s lijekom ni na razini gena ni na razini kromosoma.

*Na osnovi težine bolesnika od 50 kg

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

Kalcijev karbonat
Celuloza, mikrokristalična
Karmelozanatrij, umrežena
Hidroksipropilceluloza
Polisorbat 80
Škrob, prethodno geliran
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijev stearat

5 mg/10 mg filmom obložene tablete:

Opadry II white 85F18422 sadrži:
- Poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran
- Makrogol 4000
- Titanijev dioksid (E171)
- Talk

10 mg/10 mg filmom obložene tablete:

Opadry II blue 85F20400 sadrži:
- Poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran
- Makrogol 4000
- Titanijev dioksid (E171)
- Talk

HALMED
08 - 07 - 2026
ODOBRENO

- Indigo carmine aluminium lake (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetla.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Lirtonen 5 mg/10 mg filmom obložene tablete:
Tablete su pakirane u blisterima od materijala OPA/Al/PVC/aluminijska folija.
Kartonska kutija sadrži 30 ili 90 filmom obloženih tableta u blisterima i uputu o lijeku.

Lirtonen 10 mg/10 mg filmom obložene tablete:
Tablete su pakirane u blisterima od materijala OPA/Al/PVC/aluminijska folija.
Kartonska kutija sadrži 30 ili 90 filmom obloženih tableta u blisterima i uputu o lijeku.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alkaloid-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
1231 Ljubljana-Črnuče, Slovenija
Tel.: + 386 1 300 42 90
Fax: + 386 1 300 42 91
email: info@alkaloid.si

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lirtonen 5 mg/10 mg filmom obložene tablete: HR-H-304759307
Lirtonen 10 mg/10 mg filmom obložene tablete: HR-H-425225501

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. rujna 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

29. siječnja 2026.

HALMED
08 - 07 - 2026
ODOBRENO