

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amlosatin, 5 mg + 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg amlodypiny (*Amlodipinum*) w postaci amlodypiny bezyłanu i 10 mg atorwastatyny (*Atorvastatinum*) w postaci atorwastatyny wapniowej trójwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Niebieska, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana o średnicy 10 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Amlosatin jest wskazany jako lek zastępczy u pacjentów, których stan jest odpowiednio kontrolowany amlodypiną i atorwastatyną stosowanymi jednocześnie w tej samej dawce, jak w złożonym produkcie leczniczym, w leczeniu nadciśnienia tętniczego i (lub) stabilnej dławicy piersiowej i (lub) dławicy piersiowej (typu Prinzmetala) u dorosłych pacjentów z jedną z niżej wymienionych współistniejących chorób:

- pierwotna hipercholesterolemia, w tym hipercholesterolemia rodzinna (wariant heterozygotyczny) lub hiperlipidemia złożona (mieszana) (odpowiadająca typom IIa i IIb według klasyfikacji Fredricksona)
- homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna
- konieczność zapobiegania zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów, u których ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego jest oceniane jako duże (patrz punkt 5.1), jako uzupełnienie korygowania innych czynników ryzyka.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Amlosatin w leczeniu początkowym. Dawkę produktu leczniczego Amlosatin należy ustalić przez stopniowe zwiększanie dawek poszczególnych substancji czynnych, zgodnie z zaleconym dawkowaniem i sposobem podawania amlodypiny i atorwastatyny.

Zalecaną dawką jest jedna tabletki o mocy ustalonej w trakcie dostosowywania dawki.

Jeśli z jakiegokolwiek przyczyny (np. nierozpoznane choroby współistniejące, interakcje itp.) potrzebne jest dostosowanie dawki którejkolwiek z substancji czynnych złożonego produktu leczniczego, u pacjentów należy rozpocząć stosowanie oddzielnych substancji czynnych w celu ponownego ustalenia dawek. Po uzyskaniu stabilnego dawkowania można rozważyć ponowne rozpoczęcie stosowania złożonego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy Amlosatin można stosować w monoterapii lub w skojarzeniu z przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi, ale nie w połączeniu z innym antagonistą wapnia lub z inną statyną.

Osoby w podeszłym wieku

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u przyjmujących zalecane dawki pacjentów w wieku powyżej 70 lat są takie same, jak w populacji ogólnej. Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki amlodypiny (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Amlosatin u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Zaburzenia czynności wątroby

Atorwastatinę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z czynną chorobą wątroby stosowanie atorwastatyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Nie ustalono schematu dawkowania amlodypiny u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, dlatego dawkę należy dobierać ostrożnie, zaczynając od najmniejszej z całego zakresu dawkowania (patrz punkty 4.4 i 5.2). Nie badano farmakokinetyki amlodypiny w ciężkich zaburzeniach czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby leczenie amlodypiną należy rozpocząć od najmniejszej dawki, a następnie powoli ją zwiększać.

W celu określenia optymalnej początkowej oraz podtrzymującej dawki leku złożonego dla pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, należy indywidualnie dobrać dawki produktów leczniczych zawierających amlodypinę i atorwastatinę.

Zaburzenia czynności nerek

Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie korelują ze stopniem niewydolności nerek, a choroba nerek nie wpływa na stężenie atorwastatyny w osoczu lub jej działanie na lipidy. Z tego względu modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 4.4).

Amlodypina nie ulega dializie.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Amlosatin jest przeznaczony do podawania doustnego.

Tabletki można przyjmować o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

U pacjentów przyjmujących w skojarzeniu z atorwastatiną leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające elbaswir z grazoprewirem, nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg/dobę (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne, pochodne dihydropirydyny lub statyny, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze.
- Wstrząs (w tym wstrząs sercopochodny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. znaczne zwężenie zastawki aortalnej).
- Niestabilna hemodynamicznie niewydolność serca po ostrym zawałe mięśnia sercowego.
- Czynna choroba wątroby lub utrzymujące się, niewyjaśnione zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy ponad 3 razy przekraczające górną granicę normy, GGN (patrz punkt 4.4).
- Ciąża, karmienie piersią oraz niestosowanie skutecznych metod zapobiegania ciąży w przypadku

- kobiet w wieku rozrodczym (patrz punkt 4.6).
- Stosowanie u pacjentów otrzymujących leki przeciwwirusowe w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające glekaprewir z pibrentaswirem.
 - Jednoczesne stosowanie z itrakonazolem, ketokonazolem i telitromycyną (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niewydolność serca

Należy zachować ostrożność u pacjentów z niewydolnością serca. W długotrwałym, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (stopień III i IV według NYHA) zgłaszana częstość obrzęku płuc w grupie leczonej amlodypiną była większa niż w grupie otrzymującej placebo (patrz punkt 5.1). Antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, należy stosować ostrożnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, gdyż mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia w przyszłości zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Przełom nadciśnieniowy

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny u pacjentów z przełomem nadciśnieniowym.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania czynności wątroby należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia atorwastatyną, a następnie okresowo w trakcie leczenia. Badania czynności wątroby należy wykonać u pacjentów, u których w trakcie stosowania produktu Amlosatin wystąpią jakiegokolwiek przedmiotowe lub podmiotowe objawy wskazujące na uszkodzenie wątroby. Pacjentów, u których zwiększy się aktywność aminotransferaz, należy obserwować do czasu ustąpienia tych nieprawidłowości. Jeśli zwiększenie aktywności aminotransferaz $>3 \times$ GGN utrzymuje się, zaleca się odstawienie produktu Amlosatin (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a wartości AUC większe. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania, dlatego leczenie amlodypiną należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki i zachować ostrożność zarówno na początku terapii, jak i podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne powolne dostosowywanie dawki i uważna kontrola stanu pacjenta.

Ze względu na zawartość atorwastatyny, produkt leczniczy Amlosatin należy stosować ostrożnie u pacjentów, którzy spożywają znaczne ilości alkoholu i (lub) u pacjentów z chorobą wątroby w wywiadzie.

Badanie SPARCL – Zapobieganie udarom mózgu przez agresywne obniżanie stężenia cholesterolu (ang. Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels)

Analiza *post hoc* podtypów udaru mózgu u pacjentów bez choroby niedokrwiennej serca, którzy przebyli niedawno udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienia (TIA), wykazała częstsze występowanie udaru krwotocznego w grupie, która rozpoczęła przyjmowanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę w porównaniu z grupą placebo. Zwiększone ryzyko notowano zwłaszcza u pacjentów z przebytym udarem krwotocznym lub zawałem (udarem) lakunarnym przed badaniem. U pacjentów z uprzednim udarem krwotocznym lub zawałem (udarem) lakunarnym stosunek ryzyka do korzyści ze stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę nie jest określony, dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy starannie rozważyć potencjalne ryzyko udaru krwotocznego (patrz punkt 5.1).

Wpływ na mięśnie szkieletowe

Atorwastatyna, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, może w rzadkich przypadkach wpływać na mięśnie szkieletowe i powodować bóle mięśniowe, zapalenie mięśni i miopatię, która rzadko może postępować do rhabdmiolizy, stanu potencjalnie zagrażającego życiu. Charakteryzuje się on znacznym zwiększeniem aktywności kinazy kreatynowej CK ($>10 \times$ GGN), mioglobinemią i mioglobinurią, które mogą prowadzić do niewydolności nerek, w rzadkich przypadkach zakończonej zgonem.

Nie zaleca się regularnego oznaczania aktywności kinazy kreatynowej (CK) lub innych enzymów mięśniowych u leczonych statynami pacjentów, u których nie występują objawy działania na mięśnie. Kontrolowanie aktywności CK zaleca się przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie stosowania jakiegokolwiek statyny u pacjentów z czynnikami sprzyjającymi rozwojowi rabdomiolizy i u pacjentów z objawami ze strony mięśni (patrz niżej).

Istnieją doniesienia o bardzo rzadkich przypadkach martwiczej miopatii o podłożu immunologicznym (ang. immune-mediated necrotising myopathy, IMNM), występującej podczas lub po zakończeniu leczenia niektórymi statynami, w tym atorwastatyną. Jej klinicznymi objawami są: utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych i zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej w surowicy, które nie ustępują mimo zaprzestania stosowania statyny.

Przed leczeniem

Produkt leczniczy Amlosatin należy przepisywać ostrożnie pacjentom z czynnikami predysponującymi do rabdomiolizy.

Aktywność kinazy kreatynowej (CK) należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia statynami w następujących sytuacjach:

- zaburzenia czynności nerek
- niedoczynność tarczycy
- dziedziczne zaburzenia mięśni w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym
- działanie toksyczne na mięśnie podczas wcześniejszego leczenia statyną lub fibratem w wywiadzie
- choroba wątroby w wywiadzie i (lub) spożywanie znacznych ilości alkoholu
- podeszły wiek (>70 lat). Konieczność pomiaru aktywności CK należy rozważyć w zależności od występowania innych czynników predysponujących do rabdomiolizy.
- możliwość zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu (tj. interakcje – patrz punkt 4.5) oraz stosowanie w szczególnych grupach pacjentów, w tym w podgrupach genetycznych (patrz punkt 5.2).

W tych sytuacjach należy rozważyć ryzyko związane z leczeniem wobec możliwych korzyści. Zalecana jest także obserwacja stanu klinicznego. Jeśli początkowa aktywność CK jest znacząco zwiększona (>5 x GGN), leczenia nie należy rozpoczynać.

Pomiar aktywności kinazy kreatynowej

Aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać po intensywnym wysiłku fizycznym lub jeśli występuje jakakolwiek wiarygodna alternatywna przyczyna zwiększonej aktywności CK, gdyż interpretacja wyników jest wówczas utrudniona. Jeśli początkowa aktywność CK jest znacząco zwiększona (>5 x GGN), pomiar należy regularnie powtarzać w ciągu 5 do 7 dni w celu potwierdzenia wyników.

W trakcie leczenia

- Pacjentów należy pouczyć o konieczności niezwłocznego zgłaszania bólów mięśniowych, kurczy lub osłabienia siły mięśniowej, zwłaszcza, jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka.
- Jeśli objawy te występują podczas leczenia atorwastatyną, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli aktywność ta jest istotnie zwiększona (>5 x GGN), leczenie należy przerwać.
- Jeśli objawy mięśniowe są ciężkie i powodują dyskomfort w życiu codziennym, należy rozważyć przerwanie leczenia, nawet jeśli zwiększenie aktywności CK wynosi ≤ 5 x GGN.
- Jeśli objawy ustąpią i aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne wprowadzenie atorwastatyny lub innej statyny w najmniejszej dawce i pod ścisłą kontrolą.
- Stosowanie produktu Amlosatin trzeba przerwać, jeśli aktywność CK zwiększy się znacząco klinicznie (>10 x GGN) lub w razie rozpoznania lub podejrzenia rabdomiolizy.

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny na wartość wskaźników laboratoryjnych.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Ryzyko rabdomiolizy zwiększa się, gdy produkt Amlosatin stosowany jest jednocześnie z niektórymi

produktami leczniczymi, które mogą zwiększyć stężenie atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory izoenzymu CYP3A4 lub białek transportowych (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itraconazol, pozakonazol i inhibitory proteazy HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, typranawir z rytonawirem itp.). Ryzyko miopatii może się również zwiększać podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) (boceprewir, telaprewir, elbaswir z grazoprewirem), erytromycyny, niacyny lub ezetymibu. Jeśli to możliwe, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków (niewchodzących w interakcje) zamiast wymienionych wyżej.

W przypadkach, gdy jednoczesne podawanie wymienionych leków z atorwastatyną jest konieczne, należy dokładnie rozważyć korzyść i ryzyko skojarzonego leczenia. U pacjentów, którzy otrzymują inne produkty lecznicze, które zwiększają stężenie atorwastatyny w osoczu, zaleca się zastosowanie mniejszej dawki maksymalnej atorwastatyny. Ponadto w razie stosowania silnych inhibitorów CYP3A4 należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyny i odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego pacjentów (patrz punkt 4.5).

Produktu leczniczego Amlosatin nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym w postaci do podawania ogólnego ani w ciągu 7 dni od jego odstawienia. Jeśli leczenie kwasem fusydowym jest konieczne, na czas jego stosowania należy wstrzymać podawanie statyn. Istnieją doniesienia o występowaniu rhabdomyolizy (w tym kilku zakończonych zgonem) u pacjentów otrzymujących jednocześnie kwas fusydowy i statyny (patrz punkt 4.5). Pacjentowi należy zalecić, aby w razie wystąpienia objawów osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni niezwłocznie zwrócił się o pomoc medyczną.

Leczenie statynami można wznowić po 7 dniach od przyjęcia ostatniej dawki kwasu fusydowego. Wyjątkowo, gdy konieczne jest długotrwałe stosowanie kwasu fusydowego (np. w leczeniu ciężkich zakażeń), jednoczesne stosowanie produktu Amlosatin i kwasu fusydowego należy rozważyć tylko na podstawie oceny poszczególnych przypadków i pod ścisłym nadzorem medycznym.

Choroba śródmiąższowa płuc

Podczas stosowania niektórych statyn, zwłaszcza długotrwałego, opisywano wyjątkowe przypadki choroby śródmiąższowej płuc (patrz punkt 4.8). Objawami choroby mogą być duszność, suchy kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (uczucie zmęczenia, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwinęła się choroba śródmiąższowa płuc, leczenie statynami należy przerwać.

Cukrzyca

Pewne dowody wskazują, że statyny (jako klasa leków) zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy mogą powodować hiperglikemię wymagającą wdrożenia formalnego leczenia. Zmniejszenie przez statyny zagrożenia związanego z układem krążenia przeważa jednak nad opisanym ryzykiem, dlatego nie powinno ono stanowić podstawy do przerwania leczenia statynami. Należy monitorować stan kliniczny pacjentów obarczonych ryzykiem (stężenie glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze) i kontrolować u nich wartości parametrów biochemicznych, zgodnie z wytycznymi krajowymi.

Amlosatin zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkce powlekanej, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje dotyczące złożonego produktu leczniczego

Wyniki badania interakcji lek – lek, w którym zdrowe osoby otrzymywały 10 mg amlodypiny i 80 mg atorwastatyny, wskazują na brak wpływu jednoczesnego stosowania na farmakokinetykę amlodypiny. Nie wykazano wpływu amlodypiny na C_{max} atorwastatyny, ale w obecności amlodypiny wartość AUC

atorwastatyny zwiększała się o 18% (IC_{90%} [109-127%]).

Nie przeprowadzono badań interakcji złożonego produktu zawierającego atorwastatynę i amlodypinę z innymi produktami leczniczymi, ale badania takie przeprowadzono oddzielnie dla amlodypiny i atorwastatyny (opisane niżej):

Interakcje związane z amlodypiną

Połączenie niezalecane

Dantrolen (w infuzji)

Podanie werapamilu i dożylnie dantrolenu powodowało u zwierząt prowadzące do śmierci i związane z hiperkaliemią migotanie komór i zapaść krążeniową. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów kanałów wapniowych (takich jak amlodypina) pacjentom podatnym na hipertermię złośliwą i w leczeniu hipertermii złośliwej. Przez ekstrapolację należy unikać jednoczesnego stosowania amlodypiny i dantrolenu (patrz punkt 4.4).

Połączenia wymagające ostrożności

Baklofen

Nasilenie działania przeciwnadciśnieniowego. Należy kontrolować ciśnienie tętnicze i w razie konieczności dostosować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego.

Inhibitory CYP3A4

Silne lub umiarkowanie silne inhibitory CYP3A4 (inhibitory proteazy, azolowe leki przeciwwgrzybicze, antybiotyki makrolidowe [takie jak erytromycyna lub klarytromycyna], werapamil lub diltiazem) mogą znacząco zwiększać ekspozycję na jednocześnie stosowaną amlodypinę, zwiększając tym samym ryzyko niedociśnienia tętniczego. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być większe u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna kontrola stanu klinicznego pacjenta i dostosowanie dawki.

Leki indukujące CYP3A4

Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki zarówno w trakcie stosowania amlodypiny z induktorami CYP3A4 (szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4, jak np. ryfampicyna, ziele dziurawca), jak i po jego zakończeniu.

Nie zaleca się podawania amlodypiny jednocześnie z grejpfrutem lub z sokiem grejpfrutowym ze względu na możliwość zwiększenia jej biodostępności i nasilenia u niektórych pacjentów działania zmniejszającego ciśnienie tętnicze.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Hipotensyjne działanie amlodypiny i innych przeciwnadciśnieniowych produktów leczniczych sumuje się.

Takrolimus

Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia we krwi takrolimusu stosowanego jednocześnie z amlodypiną, ale mechanizm farmakokinetyczny tej interakcji nie jest w pełni zrozumiały. W celu uniknięcia toksycznego działania takrolimusu, podczas stosowania amlodypiny u pacjentów leczonych takrolimusem konieczne jest kontrolowanie jego stężenia we krwi i dostosowanie dawki, gdy jest to wskazane.

Inhibitory kinazy mTOR (ssaczy cel rapamycyny)

Inhibitory kinazy mTOR, takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus, są substratami CYP3A.

Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. Amlodypina może zwiększać ekspozycję na jednocześnie stosowane inhibitory kinazy mTOR.

W badaniach klinicznych interakcji amlodypina nie wpływała na farmakokinetykę atorwastatyny, digoksyny lub warfaryny.

Połączenia, które należy wziąć pod uwagę

Leki alfa-1-adrenolityczne stosowane w urologii (prazosyna, alfuzosyna, doksazosyna, tamsulosyna, terazosyna)

Nasilenie działania hipotensyjnego z ryzykiem ciężkiego niedociśnienia ortostatycznego.

Amifostyna

Nasilenie działania hipotensyjnego i pojawienie się dodatkowych działań niepożądanych.

Leki przeciwdepresyjne zawierające imipraminę, neuroleptyki

Wykazują działanie przeciwnadciśnieniowe i zwiększają ryzyko niedociśnienia ortostatycznego (działanie addytywne).

Leki beta-adrenolityczne stosowane w niewydolności serca (bisoprolol, karwedilol, metoprolol)

Ryzyko niedociśnienia tętniczego i niewydolności serca u pacjentów z utajoną lub niekontrolowaną niewydolnością serca (w warunkach *in vitro* ujemne działanie inotropowe dihydropirydyn [zmienne w zależności od produktu], które może sumować się z ujemnym inotropowym działaniem beta-adrenolityków). Leczenie beta-adrenolitykiem może zmniejszyć odruchową reakcję układu współczulnego będącą odpowiedzią na zaburzenia hemodynamiczne.

Kortykosteroidy, tetrakozaktyd

Zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego (retencja wody i sodu w wyniku działania kortykosteroidów).

Inne przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze

Jednoczesne podawanie amlodypiny i innego przeciwnadciśnieniowego produktu leczniczego (beta-adrenolityk, antagonist receptoru angiotensyny II, lek moczopędny, inhibitor ACE) może zwiększyć hipotensyjne działanie amlodypiny. Leczenie triazotanami, azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia wymaga szczególnej ostrożności.

Sildenafil

Sildenafil w pojedynczej dawce 100 mg nie wpływał na parametry farmakokinetyczne amlodypiny u pacjentów z nadciśnieniem samoistnym. Podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny i sildenafilu każda z tych substancji czynnych wykazywała właściwe sobie działanie zmniejszające ciśnienie krwi.

Cyklosporyna

Nie przeprowadzono badań interakcji cyklosporyny z amlodypiną u zdrowych ochotników lub w innych populacjach, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których obserwowano zmienne zwiększenie minimalnego stężenia cyklosporyny (średnio 0%-40%). U leczonych amlodypiną pacjentów po przeszczepieniu nerki należy rozważyć kontrolowanie stężenia cyklosporyny i w razie konieczności zmniejszenie jej dawki.

W badaniach interakcji wykazano również, że cymetydyna, atorwastatyna, sole glinu i magnezu oraz digoksyna nie wpływają na farmakokinetykę amlodypiny.

Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na atorwastatynę

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem nośników wątrobowych – polipeptydów 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3) transportujących aniony

organiczne. Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna jest również zidentyfikowanym substratem białka oporności wielolekowej 1 (MDR1) i białka oporności raka piersi (BCRP), co może ograniczać wchłanianie jelitowe i klirens żółciowy atorwastatyny (patrz punkt 5.2). Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są inhibitorami CYP3A4 lub transporterami białek może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu i zwiększenia ryzyka miopatii. Ryzyko takie może również wiązać się z jednoczesnym stosowaniem atorwastatyny i innych produktów leczniczych, które mogą wywoływać miopatię, tj. pochodne kwasu fibrynowego i ezetymib (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP3A4

Wykazano, że silne inhibitory CYP3A4 powodują znaczące zwiększenie stężenia atorwastatyny (patrz tabela 1 i szczegółowe informacje niżej). Jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania atorwastatyny i silnych inhibitorów CYP3A4 (np. cyklosporyny, telitromycyny, klarytromycyny, delawirdyny, styrypentolu, ketokonazolu, worykonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu niektórych leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu HCV (np. elbaswir z grazoprewirem) i inhibitorów proteazy HIV, w tym rytonawiru, lopinawiru, atazanawiru, indynawiru, darunawiru itp.). Jeśli leczenie skojarzone atorwastatyną i wymienionymi produktami leczniczymi jest konieczne, należy rozważyć zastosowanie mniejszej początkowej i maksymalnej dawki atorwastatyny oraz odpowiednio monitorować stan kliniczny pacjenta (patrz tabela 1).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil i flukonazol) mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu (patrz tabela 1). Podczas stosowania erytromycyny w skojarzeniu ze statynami obserwowano zwiększone ryzyko miopatii. Nie przeprowadzono badań interakcji, oceniających wpływ amiodaronu lub werapamilu na atorwastatynę. Wiadomo, że amiodaron i werapamil hamują aktywność CYP3A4, a jednoczesne stosowanie z atorwastatyną może spowodować zwiększenie ekspozycji na atorwastatynę. Z tego względu podczas jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 należy rozważyć stosowanie mniejszej maksymalnej dawki atorwastatyny i odpowiednio monitorować stan kliniczny pacjenta. Obserwacja stanu klinicznego pacjenta zalecana jest po rozpoczęciu stosowania i po każdej modyfikacji dawki inhibitora.

Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny z induktorami cytochromu P450 3A (tj. efawirenz, ryfampicyna, ziele dziurawca) może prowadzić do różnego stopnia zmniejszenia stężenia atorwastatyny w osoczu. Na skutek podwójnego mechanizmu interakcji z ryfampicyną (indukcja cytochromu P450 3A i hamowanie aktywności transportera OATP1B1 w hepatocytach), zaleca się jednoczesne podawanie atorwastatyny i ryfampicyny, gdyż opóźnione podanie atorwastatyny po zastosowaniu ryfampicyny wiązało się ze znacznym zmniejszeniem stężenia atorwastatyny w osoczu. Wpływ ryfampicyny na stężenie atorwastatyny w hepatocytach nie jest znany, więc jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania obu leków, należy u pacjentów uważnie monitorować skuteczność leczenia.

Inhibitory transportera białek

Inhibitory transportera białek (np. cyklosporyna) mogą zwiększyć ekspozycję ogólnoustrojową na atorwastatynę (patrz tabela 1). Wpływ hamowania transporterów wychwyty wątrobowego na stężenie atorwastatyny w hepatocytach nie jest znany. Jeśli jednoczesne stosowanie jest konieczne, zaleca się zmniejszenie dawki i monitorowanie kliniczne skuteczności leczenia (patrz Tabela 1).

Gemfibrozyl/pochodne kwasu fibrynowego

Stosowanie fibratów w monoterapii sporadycznie wiąże się z wystąpieniem miopatii, w tym rhabdomiolizy. Ryzyko takich zdarzeń może się zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania pochodnych kwasu fibrynowego i atorwastatyny. Jeśli nie można uniknąć skojarzonego leczenia, należy zastosować najmniejszą dawkę atorwastatyny konieczną do osiągnięcia celu leczniczego i odpowiednio monitorować stan pacjenta (patrz punkt 4.4).

Ezetymib

Stosowanie ezetymibu w monoterapii wiąże się z wystąpieniem miopatii, w tym rhabdomiolizy.

Ryzyko tych zdarzeń może się zatem zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu i atorwastatyny. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu pacjentów.

Kolestypol

Podczas jednoczesnego stosowania kolestypolu i atorwastatyny stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu było mniejsze (o około 25%). Jednak wpływ hipolipemizujący był większy, gdy oba leki stosowano jednocześnie, niż gdy podawano każdy z nich osobno.

Kwas fusydowy

Ryzyko wystąpienia miopatii, w tym rhabdmiolizy, może być zwiększone, gdy podawany ogólnoustrojowo kwas fusydowy jest stosowany jednocześnie ze statynami. Mechanizm tej interakcji (niezależnie od tego, czy ma ona charakter farmakodynamiczny, farmakokinetyczny, czy zarówno farmakodynamiczny, jak i farmakokinetyczny) nie jest jeszcze znany. Istnieją doniesienia o przypadkach rhabdmiolizy (w tym kilku zakończonych zgonem) u pacjentów otrzymujących to skojarzenie leków.

Jeśli podawanie ogólne kwasu fusydowego jest konieczne, leczenie atorwastatyną należy przerwać na cały okres leczenia kwasem fusydowym. **Patrz także punkt 4.4.**

Kolchicina

Wprawdzie nie przeprowadzono badań interakcji atorwastatyny z kolchiciną, ale notowano przypadki miopatii po jednoczesnym zastosowaniu obu produktów leczniczych. Należy zachować ostrożność, przepisując atorwastatynę z kolchiciną.

Wpływ atorwastatyny na jednocześnie stosowane produkty lecznicze

Digoksyna

Podczas jednoczesnego podawania wielokrotnych dawek digoksyny i 10 mg atorwastatyny, stężenie digoksyny w osoczu w stanie stacjonarnym zwiększało się nieznacznie. Pacjentów przyjmujących digoksynę należy właściwie monitorować.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne podawanie atorwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powoduje zwiększenie stężenia noretynodronu i etynyloestradiolu w osoczu.

Warfaryna

W badaniu klinicznym u pacjentów leczonych przewlekłe warfaryną, jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę powodowało niewielkie skrócenie (o około 1,7 sekundy) czasu protrombinowego podczas pierwszych 4 dni przyjmowania obu tych leków. Czas ten powracał do wartości wyjściowej w ciągu 15 dni leczenia atorwastatyną. Wprawdzie istotne klinicznie interakcje z lekami przeciwzakrzepowymi notowano bardzo rzadko, jednak u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny należy oznaczać czas protrombinowy przed rozpoczęciem leczenia atorwastatyną, a następnie odpowiednio często na początku leczenia w celu upewnienia się, że nie ma znaczących zmian wartości tego wskaźnika. Po potwierdzeniu ustabilizowania wartości czasu protrombinowego, pomiary można przeprowadzać w odstępach zwykle stosowanych u pacjentów otrzymujących przeciwzakrzepowe leki pochodne kumaryny. Jeśli dawka atorwastatyny zostanie zmieniona lub jej stosowanie przerwane, całą procedurę należy powtórzyć. U pacjentów, którzy nie stosują leków przeciwzakrzepowych, leczenie atorwastatyną nie wiąże się z krwawieniami lub zmianą czasu protrombinowego.

Tabela 1 Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na farmakokinetykę atorwastatyny

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy i schemat dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Współczynnik AUC ^{&}	Zalecenia kliniczne [#]
Typranawir 500 mg BID/	40 mg w dniu 1.,	9,4	Jeśli jednocześnie

Rytonawir 200 mg BID, 8 dni (dni od 14. do 21.)	10 mg w dniu 20.		stosowanie z atorwastatyną jest konieczne, nie należy przekraczać dawki 10 mg atorwastatyny na dobę. Zaleca się monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Telaprewir 750 mg co 8 godzin, 10 dni	20 mg SD	7,9	
Cyklosporyna 5,2 mg/kg/dobę, stabilna dawka	10 mg OD przez 28 dni	8,7	
Glekaprewir 400 mg OD + pibrentaswir 120 mg OD, 7 dni	10 mg OD przez 7 dni	8,3	Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającym glekaprewir lub pibrentaswir (patrz punkt 4.3).
Lopinawir 400 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	20 mg OD przez 4 dni	5,9	Jeśli jednoczesne stosowanie z atorwastatyną jest konieczne, zalecane są mniejsze dawki podtrzymujące atorwastatyny. Jeśli jej dawki przekraczają 20 mg, zaleca się monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Klarytromycyna 500 mg BID, 9 dni	80 mg OD przez 8 dni	4,5	
Sakwinawir 400 mg BID/ Rytonawir (300 mg BID od 5. do 7. dnia, zwiększona do 400 mg BID w dniu 8.), w dniach 4-18 podane 30 min po podaniu atorwastatyny	40 mg OD przez 4 dni	3,9	Jeśli jednoczesne stosowanie z atorwastatyną jest konieczne, zalecane są mniejsze dawki podtrzymujące atorwastatyny. Jeśli jej dawki przekraczają 40 mg, zaleca się monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Darunawir 300 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 9 dni	10 mg OD przez 4 dni	3,4	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	3,3	
Fosamprenawir 700 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	2,5	
Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	2,3	
Nelfinawir 1250 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 28 dni	1,7	Bez specjalnych zaleceń.
Sok grejpfrutowy, 240 ml OD*	40 mg SD	1,37	Nie zaleca się spożywania dużych ilości soku grejpfrutowego podczas stosowania atorwastatyny.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg SD	1,51	Zaleca się monitorowanie stanu klinicznego pacjentów po rozpoczęciu stosowania lub po zmianach dawek diltiazemu.
Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	10 mg SD	1,33	Zaleca się mniejszą dawkę maksymalną i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Cymetydyna 300 mg QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 2 tygodnie	1,0	Bez specjalnych zaleceń.
Kolestypol 10 g BID, 24 tygodnie	40 mg OD przez 8 tygodni	0,74**	Bez specjalnych zaleceń.

Lek zobojętniający w zawieszynie, zawierający wodorotlenki magnezu i glinu, 30 ml QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 4 tygodnie	0,66	Bez specjalnych zaleceń.
Efawirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg przez 3 dni	0,59	Bez specjalnych zaleceń.
Ryfampicyna 600 mg OD, 7 dni (jednoczesne stosowanie)	40 mg SD	1,12	Jeśli skojarzone leczenie jest konieczne, zaleca się jednoczesne podawanie atorwastatyny i ryfampicyny i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Ryfampicyna 600 mg OD, 5 dni (dawki rozdzielone)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni	40 mg SD	1,35	Zalecana jest mniejsza dawka początkowa i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg SD	1,03	Zalecana jest mniejsza dawka początkowa i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów.
Boceprewir 800 mg TID, 7 dni	40 mg SD	2,3	Zalecana jest mniejsza dawka początkowa i monitorowanie stanu klinicznego pacjentów. W trakcie jednoczesnego stosowania z boceprewirem dawka dobową atorwastatyny nie powinna być większa niż 20 mg.
Elbaswir 50 mg OD + grazoprewir 200 mg OD, 13 dni	10 mg w dawce jednorazowej	1,95	Podczas jednoczesnego stosowania z produktami zawierającymi elbaswir lub grazoprewir nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg na dobę.

& Przedstawia współczynnik terapii (jednocześnie podawany produkt leczniczy plus atorwastatyna wobec samej atorwastatyny).

Znaczenie kliniczne - patrz punkty 4.4 i 4.5.

* Zawiera jeden lub więcej składników, które hamują aktywność CYP3A4 i mogą zwiększać stężenia w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A4. Spożycie jednej 240 ml szklanki soku grejpfrutowego także powodowało zmniejszenie wartości AUC czynnego ortohydroksylowego metabolitu o 20,4%. Duże ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l dziennie przez 5 dni) zwiększały 2,5-krotnie wartość AUC dla atorwastatyny oraz AUC dla czynnych inhibitorów reduktazy HMG-CoA (atorwastatyna i metabolity).

** Współczynnik na podstawie pojedynczej próbki pobranej po 8-16 godzinach od podania dawki. OD = raz na dobę; SD = dawka jednorazowa; BID = dwa razy na dobę; TID = trzy razy na dobę; QID = cztery razy na dobę

Tabela 2 Wpływ atorwastatyny na farmakokinetykę jednocześnie stosowanych produktów leczniczych

Atorwastatyna	Jednocześnie stosowany produkt leczniczy
---------------	--

i schemat dawkowania	Produkt leczniczy/dawka (mg)	Współczynnik AUC ^{&}	Zalecenia kliniczne
80 mg OD przez 10 dni	Digoksyna 0,25 mg OD, 20 dni	1,15	Pacjentów przyjmujących digoksynę należy odpowiednio monitorować.
40 mg OD przez 22 dni	Doustne środki antykoncepcyjne OD, 2 miesiące - noretyndron 1 mg - etynyloestradiol 35 µg	1,28 1,19	Bez specjalnych zaleceń.
80 mg OD przez 15 dni	* Fenazon, 600 mg SD	1,03	Bez specjalnych zaleceń.
10 mg SD	Typranawir 500 mg BID/ Rytonawir 200 mg BID, 7 dni	1,08	Bez specjalnych zaleceń.
10 mg, OD, 4 dni	Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	0,73	Bez specjalnych zaleceń.
10 mg OD, 4 dni	Fosamprenawir 700 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	0,99	Bez specjalnych zaleceń.

& Przedstawia współczynnik terapii (jednocześnie podawany produkt leczniczy plus atorwastatyna wobec samej atorwastatyny).

* Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek atorwastatyny i fenazonu nie wpływało lub wpływało nieznacznie na klirens fenazonu.

OD = raz dziennie; SD = dawka jednorazowa

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu Amlosatin w okresie ciąży i karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym

Podczas leczenia kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.3).

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny i amlodypiny u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach obserwowano szkodliwy wpływ dużych dawek amlodypiny na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Stosowanie atorwastatyny w czasie ciąży jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych atorwastatyny z udziałem kobiet w ciąży. Notowano rzadkie przypadki wad wrodzonych po wewnątrzmacicznej ekspozycji na inhibitory reduktazy HMG-CoA. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Stosowanie atorwastatyny u kobiety w ciąży może zmniejszyć u płodu stężenie mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżycą jest procesem przewlekłym i przerwanie stosowania produktów leczniczych zmniejszających stężenie lipidów na czas ciąży powinno mieć niewielki wpływ na długoterminowe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią.

Dlatego produktu Amlosatin nie należy stosować u kobiet w ciąży, planujących aktualnie zajście w ciążę lub podejrzewających, że są w ciąży. Leczenie produktem Amlosatin należy wstrzymać na czas trwania ciąży lub do momentu wykluczenia ciąży (patrz punkt 4.3). Jeśli w czasie leczenia pacjentka zajdzie w ciążę, stosowanie produktu Amlosatin należy natychmiast przerwać.

Karmienie piersią

Amlodypina przenika do mleka kobiecego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym 3% - 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznany. Nie wiadomo, czy atorwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiecego. U szczurów stężenie atorwastatyny i jej metabolitów w osoczu i w mleku jest zbliżone (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwość ciężkich działań niepożądanych, kobiety przyjmujące Amlosatin nie powinny karmić piersią (patrz punkt 4.3). Stosowanie atorwastatyny w czasie karmienia piersią jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Płodność

W badaniach na zwierzętach atorwastatyna nie wpływała na płodność mężczyzn i kobiet (patrz punkt 5.3).

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanałów wapniowych zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące możliwości wpływu amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu na szczurach stwierdzono niepożądany wpływ na płodność samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badania w celu ustalenia wpływu złożonego produktu leczniczego zawierającego atorwastatynę z amlodypiną na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na właściwości farmakodynamiczne amlodypiny (składnika produktu Amlosatin) istnieje możliwość wystąpienia zawrotów głowy, bólu głowy, wyczerpania lub nudności, co należy brać pod uwagę podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

Atorwastatyna nie ma istotnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane obserwowano podczas stosowania atorwastatyny lub amlodypiny w monoterapii mogą być działaniami niepożądanymi produktu Amlosatin.

Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia amlodypiną były: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, zaczerwienienie twarzy, ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, obrzęki i uczucie zmęczenia.

W bazie danych z kontrolowanych placebo badań klinicznych atorwastatyny obejmujących 16 066 pacjentów leczonych przez średnio 53 tygodnie (8755 otrzymujących atorwastatynę wobec 7311 pacjentów otrzymujących placebo), 5,2% pacjentów w grupie leczonej atorwastatyną przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych w porównaniu z 4% w grupie otrzymującej placebo.

Na podstawie danych z badań klinicznych i licznych doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu, niżej przedstawiono profil działań niepożądanych atorwastatyny i amlodypiny.

Szacowane częstości działań niepożądanych wymieniono według następujących definicji: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Atorwastatyna	Amlodypina
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	
Zaburzenia krwi	Rzadko	Małopłytkowość	

i układu chłonnego	Bardzo rzadko		Małopłytkowość, leukopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	Reakcje alergiczne	
	Bardzo rzadko	Anafilaksja	Reakcje alergiczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperglikemia	
	Niezbyt często	Hipoglikemia, zwiększenie masy ciała, jadłowstręt	
	Bardzo rzadko		Hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenność, koszmary senne	Bezsenność, zmiany nastroju (w tym lęk), depresja
	Rzadko		Spłatanie
	Częstość nieznana	Depresja	
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy	Senność, zawroty głowy, ból głowy (zwłaszcza na początku leczenia)
	Niezbyt często	Zawroty głowy, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, niepamięć	Omdlenie, drżenie, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje
	Rzadko	Neuropatia obwodowa	
	Bardzo rzadko		Wzmożone napięcie mięśni, neuropatia obwodowa
	Częstość nieznana		Zaburzenia pozapiramidowe
Zaburzenia oka	Często		Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
	Niezbyt często	Niewyraźne widzenie	
	Rzadko	Zaburzenia widzenia	
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne	Szumy uszne
	Rzadko	Utrata słuchu	
Zaburzenia serca	Często		Kołatanie serca
	Niezbyt często		Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)
	Rzadko		Dławica piersiowa
	Bardzo rzadko		Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często		Zaczerwienienie skóry (zwłaszcza twarzy)
	Niezbyt często		Niedociśnienie tętnicze
	Bardzo rzadko		Zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Ból gardła i krtani, krwawienie z nosa	Duszność
	Niezbyt często		Kaszel, zapalenie błony śluzowej nosa
	Częstość nieznana	Choroba śródmiąższowa płuc, zwłaszcza podczas długotrwałego leczenia	
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka, zaparcie, wzdęcia, nudności, niestrawność	Ból w nadbrzuchu i podbrzuchu, nudności, niestrawność, zmiana

			rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcie)
	Niezbyt często	Wymioty, ból w górnej i dolnej części brzucha, odbijanie się, zapalenie trzustki	Wymioty, suchość w jamie ustnej
	Bardzo rzadko		Zapalenie trzustki, zapalenie błony śluzowej żołądka, przerost dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zapalenie wątroby	
	Rzadko	Zastój żółci	
	Bardzo rzadko	Niewydolność wątroby	Zapalenie wątroby, żółtaczką, zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (najczęściej z zastojem żółci)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Pokrzywka, łysienie, wysypka skórna, świąd	Łysienie, plamica, odbarwienie skóry, nadmierne pocenie się, świąd, wysypka, wykwit skórny, pokrzywka
	Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy, zapalenie skóry, w tym rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwiczne oddzielanie się naskórka	
	Bardzo rzadko		Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
	Częstość nieznana		Toksyczne martwiczne oddzielanie się naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból mięśni, ból stawów, ból kończyn, skurcze mięśni, obrzęk stawów, ból pleców	Obrzęk kostek, kurcze mięśni
	Niezbyt często	Ból szyi, zmęczenie mięśni	Ból stawów, ból mięśni, ból pleców
	Rzadko	Miopatia, zapalenie mięśni (patrz punkt 4.4), rabdomioliza (patrz punkt 4.4), zerwanie mięśnia, zaburzenia ścięgna, czasami powikłane zerwaniem	
	Bardzo rzadko	Zespół toczniopodobny	
	Częstość nieznana	Martwiczka miopatia o podłożu immunologicznym	

		(patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często		Zaburzenia oddawania moczu, nokturia, zwiększona częstość oddawania moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Impotencja	Impotencja, ginekomastia
	Bardzo rzadko	Ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często		Obrzęk
	Często		Zmęczenie, osłabienie
	Niezbyt często	Złe samopoczucie, osłabienie, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, zmęczenie, gorączka, obrzęk	Ból w klatce piersiowej, bóle, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej), najczęściej z zastojem żółci)*, zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy**	
	Niezbyt często	Obecność krwinek białych w moczu	
	Bardzo rzadko		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej), najczęściej z zastojem żółci)*

* Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u pacjentów otrzymujących atorwastatynę notowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zmiany te były zazwyczaj niewielkie, przemijające i nie wymagały przerwania leczenia. Klinicznie istotne ($>3 \times \text{GGN}$) zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy wystąpiło u 0,8% pacjentów otrzymujących atorwastatynę. Zwiększenie aktywności było zależne od dawki i przemijało u wszystkich pacjentów.

** Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (CK) w surowicy > 3 razy GGN występowało u 2,5% pacjentów otrzymujących atorwastatynę. Wyniki te są podobne do otrzymanych w badaniach klinicznych innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zwiększenie aktywności CK >10 razy GGN wystąpiło u 0,4% pacjentów leczonych atorwastatyną (patrz punkt 4.4).

Podczas stosowania niektórych statyn notowano następujące działania niepożądane:

- zaburzenia funkcji seksualnych
- depresja
- cukrzyca: częstość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo $\geq 5,6 \text{ mmol/l}$, BMI $>30 \text{ kg/m}^2$, zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma informacji na temat przedawkowania produktu Amlosatin u ludzi.

Amlodypina

Doświadczenie dotyczące zamierzonego przedawkowania amlodypiny u ludzi jest ograniczone.

Dostępne dane wskazują, że znaczne przedawkowanie może spowodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych z możliwością odruchowej tachykardii. Opisywano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe niedociśnienie układowe, również ze wstrząsem zakończonym zgonem. Każde niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga monitorowania w oddziale intensywnej opieki kardiologicznej. Podanie leku zwężającego naczynia krwionośne może być pomocne w przywracaniu napięcia ścian naczyń i ciśnienia tętniczego.

Ponieważ amlodypina jest silnie związana z białkami osocza, dializa będzie prawdopodobnie mało skuteczna.

Atorwastatyna

Swoiste leczenie w przypadku przedawkowania atorwastatyny nie jest dostępne. W razie przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe, a w razie konieczności wdrożyć leczenie podtrzymujące. Należy oznaczyć parametry czynności wątroby i kontrolować aktywność CK w surowicy. Ze względu na duży stopień wiązania atorwastatyny z białkami osocza, hemodializa nie zwiększa znacząco klirensu atorwastatyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory reduktazy HMG-CoA w połączeniach z innymi lekami, atorwastatyna w połączeniu z amlodypiną
Kod ATC: C10BX03

Atorwastatyna

Atorwastatyna jest wybiórczym, kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość syntezy cholesterolu, odpowiedzialnego za przekształcanie 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu, prekursora steroli, w tym cholesterolu. Triglicerydy i cholesterol obecne w wątrobie są wbudowywane do cząsteczek lipoprotein o bardzo małej gęstości (VLDL) i uwalniane do osocza, w celu dostarczenia do tkanek obwodowych. Lipoproteiny o małej gęstości (LDL) powstają z VLDL i katabolizowane są głównie za pośrednictwem receptorów o dużym powinowactwie do LDL (receptorów LDL).

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu i stężenie lipoprotein w surowicy przez hamowanie reduktazy HMG-CoA, a następnie hamowania biosyntezy cholesterolu w wątrobie. Ponadto zwiększa ona liczbę receptorów LDL na powierzchni komórek wątrobowych, dzięki czemu polepsza wychwyt i katabolizm LDL.

Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie LDL i liczbę cząsteczek LDL. Powoduje znaczne i długotrwałe zwiększenie aktywności receptorów LDL w połączeniu z korzystną zmianą jakościową krążących cząsteczek LDL. Skutecznie zmniejsza stężenie cholesterolu frakcji LDL (LDL-C) u pacjentów

z rodzinną hipercholesterolemią homozygotyczną, którzy zazwyczaj nie reagują na leczenie hipolipemizujące.

W badaniu zależności odpowiedzi od dawki wykazano, że atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego (30% do 46%), LDL-C (41% do 61%), apolipoproteiny B (34% do 50%) i triglicerydów (14% do 33%), zwiększając w różnym stopniu stężenie cholesterolu frakcji HDL (HDL-C) i apolipoproteiny A1. Wyniki te są zgodne z uzyskanymi u pacjentów z rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną, postaciami hipercholesterolemii nieuwarunkowanymi rodzinnie i mieszaną hiperlipidemią (w tym u pacjentów z cukrzycą insulinoniezależną).

Udowodniono, że zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, LDL-C i apolipoproteiny B zmniejsza ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Rodzinna hipercholesterolemia homozygotyczna

Do wieloośrodkowego, 8-tygodniowego otwartego badania prowadzonego z wykorzystaniem procedury „compassionate use”, z opcjonalną fazą dodatkową o zmiennej długości, włączono 335 pacjentów, z których u 89 rozpoznano rodzinną hipercholesterolemią homozygotyczną. U tych 89 pacjentów średnie procentowe zmniejszenie stężenia LDL-C wyniosło około 20%. Atorwastatynę podawano w dawkach do 80 mg/dobę.

Miażdżyca

W badaniu REVERSAL (ang. Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) wpływ intensywnego leczenia hipolipemizującego atorwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu ze standardowym leczeniem hipolipemizującym prawastatyną w dawce 40 mg na miażdżycę tętnic wieńcowych oceniano metodą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS) podczas angiografii u pacjentów z chorobą wieńcową. W tym randomizowanym, wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniu z podwójnie ślepą próbą IVUS wykonywano podczas pierwszej wizyty oraz po 18 miesiącach leczenia u 502 pacjentów. W grupie leczonej atorwastatyną (n=253) nie stwierdzono progresji miażdżycy.

Mediana procentowej zmiany całkowitej objętości blaszek miażdżycowych w stosunku do wartości wyjściowych (główny punkt końcowy badania) wynosiła 0,4% (p=0,98) w grupie leczonej atorwastatyną i 2,7% (p=0,001) w grupie leczonej prawastatyną (n=249). Jeśli skuteczność atorwastatyny porównano ze skutecznością prawastatyny, różnica okazała się statystycznie znamienne (p=0,02). W tym badaniu nie analizowano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na krążeniowe punkty końcowe (tj. konieczność rewaskularyzacji, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zgon wieńcowy).

W grupie leczonej atorwastatyną stężenie LDL-C zmniejszało się z wartości wyjściowej wynoszącej średnio $3,89 \pm 0,7$ mmol/l (150 ± 28 mg/dl) do średnio $2,04 \pm 0,8$ mmol/l ($78,9 \pm 30$ mg/dl), a w grupie leczonej prawastatyną z wartości wyjściowej wynoszącej średnio $3,89 \pm 0,7$ mmol/l (150 ± 26 mg/dl) do średnio $2,85 \pm 0,7$ mmol/l (110 ± 26 mg/dl) (p<0,0001). Atorwastatyna powodowała też znaczne zmniejszenie średniego stężenia cholesterolu całkowitego o 34,1% (prawastatyna o 18,4%, p<0,0001), średniego stężenia TG o 20% (prawastatyna o 6,8%, p<0,0009) i średniego stężenia apolipoproteiny B o 39,1% (prawastatyna o 22,0%, p<0,0001). Stosowanie atorwastatyny zwiększało średnie stężenie HDL-C o 2,9% (prawastatyna o 5,6%, wartość p nieznamienna statystycznie). W grupie leczonej atorwastatyną stwierdzono ponadto zmniejszenie stężenia CRP średnio o 36,4%, podczas gdy w grupie leczonej prawastatyną zmniejszenie to wynosiło średnio 5,2% (p<0,0001).

Opisane wyniki uzyskano po zastosowaniu dawki 80 mg, dlatego nie można ich ekstrapolować na mniejsze dawki.

Profile bezpieczeństwa i tolerancji obu leków były porównywalne.

W tym badaniu nie oceniano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na główne krążeniowe punkty końcowe. Dlatego znaczenie kliniczne tych wyników w odniesieniu do pierwotnej

i wtórnej prewencji epizodów sercowo-naczyniowych nie jest znane.

Ostry zespół wieńcowy

W badaniu MIRACL (ang. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) poddano ocenie stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg u 3086 pacjentów (atorwastatyna: n=1538; placebo: n=1548) z ostrym zespołem wieńcowym (zawał mięśnia sercowego bez załamka Q, niestabilna dławica piersiowa). Leczenie rozpoczynano w fazie ostrej po przyjęciu do szpitala i prowadzono przez 16 tygodni. Podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę wydłużało czas do osiągnięcia złożonego głównego punktu końcowego, na który składały się: zgon bez względu na przyczynę, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zatrzymanie akcji serca zakończone udaną resuscytacją lub dławica piersiowa z cechami niedokrwienia mięśnia sercowego wymagająca hospitalizacji, co wskazywało na redukcję ryzyka rzędu 16% (p=0,048). Do tego działania najbardziej przyczyniło się zmniejszenie o 26% częstości ponownych hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej z cechami niedokrwienia mięśnia sercowego (p=0,018). W przypadku żadnego z pozostałych drugorzędowych punktów końcowych nie osiągnięto poziomu znamienności statystycznej (łącznie: placebo 22,2%, atorwastatyna 22,4%).

Profil bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny w badaniu MIRACL pokrywał się z profilem opisanym w punkcie 4.8 (Działania niepożądane).

Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Wpływ atorwastatyny na zakończoną lub niezakończoną zgonem chorobę wieńcową oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą - ASCOTT-LLA (ang. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm). W badaniu wzięli udział pacjenci z nadciśnieniem tętniczym w wieku od 40 do 79 lat, bez przebytego wcześniej zawału mięśnia sercowego lub leczenia dławicy piersiowej oraz ze stężeniem cholesterolu całkowitego (TC) $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). U wszystkich pacjentów występowały co najmniej 3 z ustalonych wcześniej czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: płeć męska, wiek ≥ 55 lat, palenie tytoniu, cukrzyca, choroba wieńcowa u krewnego pierwszego stopnia w wywiadzie, TC:HDL-C > 6 , choroba naczyń obwodowych, przerost lewej komory serca, przebyte zdarzenie mózgowo-naczyniowe, swoiste zmiany w EKG, białkomocz lub albuminuria. Nie u wszystkich pacjentów włączonych do badania ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniono jako wysokie.

Pacjenci otrzymywali leki przeciwnadciśnieniowe (w schemacie opartym albo na amlodypinie, albo na atenololu) oraz atorwastatynę w dawce 10 mg na dobę (n=5168) lub placebo (n=5137).

Wpływ atorwastatyny na zmniejszenie ryzyka bezwzględnego i względnego:

Zdarzenie	Zmniejszenie względnego ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs. placebo)	Zmniejszenie bezwzględnego ryzyka ¹ (%)	Wartość p
Choroba niedokrwienna serca zakończona zgonem i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Zdarzenia sercowo-naczyniowe i zabiegi rewaskularyzacji ogółem	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Zdarzenia wieńcowe ogółem	29%	178 vs. 247	1,4%	0,0006

¹ Na podstawie różnicy nieskorygowanej częstości poszczególnych zdarzeń występujących w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 3,3 roku.

Śmiertelność całkowita oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie zmniejszyły się w sposób istotny (liczba zdarzeń odpowiednio: 185 vs. 212, p=0,17 oraz 74 vs. 82, p=0,51). W analizach podgrup wyodrębnionych w zależności od płci (81% mężczyzn, 19% kobiet), korzystne działanie atorwastatyny obserwowano u mężczyzn, ale nie u kobiet, prawdopodobnie na skutek małej

częstości zdarzeń w podgrupie kobiet. Wprawdzie śmiertelność całkowita i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych były liczbowo większe u kobiet (38 vs. 30 i 17 vs. 12), ale różnica nie była statystycznie znamienne. Stwierdzono znaczącą leczniczą interakcję między zastosowanym leczeniem atorwastatyną a początkowym leczeniem przeciwnadciśnieniowym. Ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (choroba wieńcowa zakończona zgonem plus zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem) zmniejszało się istotnie pod wpływem atorwastatyny u pacjentów leczonych amlodypiną (HR 0,47 (0,32-0,69), $p=0,00008$), ale nie u pacjentów leczonych atenololem (HR 0,83 (0,59-1,17), $p=0,287$).

Wpływ atorwastatyny na zakończoną lub niezakończoną zgonem chorobę układu krążenia oceniano również w randomizowanym, wielośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą CARDS (ang. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) u pacjentów z cukrzycą typu 2, w wieku od 40 do 75 lat, bez wcześniejszej choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, ze stężeniem LDL-C $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) i stężeniem TG $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). U wszystkich pacjentów występował co najmniej 1 z następujących czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze, aktualne palenie tytoniu, retinopatia, mikroalbuminuria lub makroalbuminuria.

Pacjenci otrzymywali atorwastatynę w dawce 10 mg na dobę ($n=1428$) lub placebo ($n=1410$) w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 3,9 roku.

Wpływ atorwastatyny na zmniejszenie ryzyka bezwzględnego i względnego:

Zdarzenie	Zmniejszenie względnego ryzyka (%)	Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs. placebo)	Zmniejszenie bezwzględnego ryzyka ¹ (%)	Wartość p
Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ostry zawał mięśnia sercowego zakończony i niezakończony zgonem, niemy zawał mięśnia sercowego, zgon z powodu ostrej choroby niedokrwiennej serca, niestabilna dławica piersiowa, CABG, PTCA, rewaskularyzacja, udar mózgu)	37%	83 vs. 127	3,2%	0,0010
Zawał mięśnia sercowego (zakończony i niezakończony zgonem ostry zawał serca, niemy zawał serca)	42%	38 vs. 64	1,9%	0,0070
Udar mózgu (zakończony i niezakończony zgonem)	48%	21 vs. 39	1,3%	0,0163

¹ Na podstawie różnicy nieskorygowanej częstości poszczególnych zdarzeń występujących w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 3,9 roku.

CABG = pomostowanie aortalno-wieńcowe; PTCA = przezskórna śródnaczyniowa angioplastyka wieńcowa

Nie stwierdzono różnic w skuteczności leczenia w zależności od płci, wieku lub początkowego stężenia LDL-C. Obserwowano korzystną tendencję w odniesieniu do współczynnika śmiertelności (82 zgony w grupie otrzymującej placebo i 61 zgonów w grupie otrzymującej atorwastatynę, $p=0,0592$).

Nawrót udaru mózgu

W badaniu SPARCL (ang. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) z udziałem 4731 pacjentów po przebyciu w ciągu poprzednich 6 miesięcy udaru mózgu lub przemijającym napadzie niedokrwienia (ang. TIA) i bez choroby niedokrwiennej serca w wywiadzie oceniano wpływ atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę lub placebo na udar mózgu.

Spółród pacjentów 60% stanowili mężczyźni. Badani (60% mężczyzn) byli w wieku od 21 do 92 lat (średnia wieku 63 lata), a średnie początkowe stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) wynosiło u nich 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Średnie stężenie LDL-C wynosiło 73 mg/dl (1,9 mmol/l) w trakcie leczenia atorwastatyną oraz 129 mg/dl (3,3 mmol/l) podczas podawania placebo. Mediana czasu obserwacji wynosiła 4,9 roku.

Atorwastatyna w dawce 80 mg zmniejszała ryzyko pierwszorzędnego punktu końcowego (zakończony zgonem i niezakończony zgonem udar mózgu) w porównaniu do placebo o 15% (HR 0,85; CI 95%, 0,72-1,00; $p=0,05$ lub 0,84; CI 95%, 0,71-0,99; $p=0,03$ po dostosowaniu do czynników wyjściowych). Śmiertelność ze wszystkich przyczyn wynosiła 9,1% (216/2365) w grupie atorwastatyny vs. 8,9% (211/2366) w grupie placebo.

W analizie *post-hoc* atorwastatyna w dawce 80 mg zmniejszała w porównaniu z placebo częstość udaru niedokrwinnego mózgu (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%, $p=0,01$), ale zwiększała częstość udaru krwotocznego (55/2365, 2,3% vs. 33/2366, 1,4%, $p=0,02$).

- Ryzyko udaru krwotocznego było zwiększone u pacjentów, którzy przystępowali do badania po przeżytym udarze krwotocznym (7/45 w grupie atorwastatyny vs. 2/48 w grupie placebo; HR 4,06; CI 95%, 0,84-19,57), zaś ryzyko udaru niedokrwinnego było zbliżone w obu grupach (3/45 w grupie atorwastatyny vs. 2/48 w grupie placebo; HR 1,64; CI 95%, 0,27-9,82).
- Ryzyko udaru krwotocznego było zwiększone u pacjentów, którzy przystępowali do badania po przeżytym udarze lakunarnym (20/708 w grupie atorwastatyny vs. 4/701 w grupie placebo; HR 4,99; CI 95%, 1,71-14,61), ale ryzyko udaru niedokrwinnego było u tych pacjentów zmniejszone (79/708 w grupie atorwastatyny vs. 102/701 w grupie placebo; HR 0,76; CI 95%, 0,57-1,02).
Możliwe, że netto ryzyko udaru jest zwiększone u pacjentów po przeżytym udarze lakunarnym, którzy otrzymują atorwastatynę w dawce 80 mg na dobę.

Śmiertelność ze wszystkich przyczyn wynosiła 15,6% (7/45) w grupie atorwastatyny vs. 10,4% (5/48) w podgrupie pacjentów po przeżytym udarze krwotocznym. Śmiertelność ze wszystkich przyczyn wynosiła 10,9% (77/708) w grupie atorwastatyny vs. 9,1% (64/701) dla placebo w podgrupie pacjentów po przeżytym zawale lakunarnym.

Dzieci i młodzież

Rodzinna hipercholesterolemia heterozygotyczna u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat

Trwające 8 tygodni otwarte badanie oceniające farmakokinetykę, farmakodynamikę oraz bezpieczeństwo i tolerancję atorwastatyny przeprowadzono u dzieci i młodzieży z genetycznie potwierdzoną rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną i wyjściowym stężeniem LDL-C ≥ 4 mmol/l. Do badania włączono 39 pacjentów w wieku od 6 do 17 lat. Do grupy A należało 15 dzieci w wieku od 6 do 12 lat, w fazie rozwoju wg skali Tannera 1. W grupie B znajdowało się 24 dzieci w wieku od 10 do 17 lat, w fazie rozwoju wg skali Tannera ≥ 2 .

Grupa A otrzymywała atorwastatynę w postaci tabletek do żucia w początkowej dawce dobowej 5 mg, a grupa B w postaci tabletek w dawce dobowej 10 mg. Dawkę atorwastatyny można było podwoić, jeśli w ciągu 4 tygodni badania u pacjenta nie uzyskano docelowego stężenia LDL-C wynoszącego $< 3,35$ mmol/l i jeśli atorwastatyna była dobrze tolerowana.

U wszystkich pacjentów średnie wartości LDL-C, cholesterolu całkowitego, VLDL-C oraz apolipoproteiny B zmniejszyły się przed upływem 2. tygodnia. U pacjentów, u których podwojono dawkę, obserwowano dodatkowe zmniejszenie oznaczanych wartości już po 2 tygodniach od zwiększenia dawki. Średnie procentowe zmniejszenie stężeń wskaźników lipidowych było podobne w obu grupach, niezależnie od tego, czy pacjenci otrzymywali początkową dawkę, czy początkowa dawka została podwojona. Średnio po 8 tygodniach procentowe odchylenie LDL-C i cholesterolu całkowitego od wartości wyjściowych wynosiło, odpowiednio, około 40% i 30%, w całym zakresie ekspozycji.

Rodzinna hipercholesterolemia heterozygotyczna u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat

W kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, po którym następowała otwarta faza badania, 187 chłopców i dziewcząt po okresie pokwitania (w wieku od 10 do 17 lat, średnio

14,1 roku) z rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną (FH) lub ciężką hipercholesterolemią przydzielono losowo do grupy otrzymującej przez 26 tygodni atorwastatinę (n=140) lub placebo (n=47). Po tym czasie przez kolejnych 26 tygodni wszyscy pacjenci otrzymywali atorwastatinę. Dawka atorwastatyny (raz na dobę) wynosiła 10 mg przez pierwsze 4 tygodnie, a następnie była zwiększona do 20 mg, jeśli stężenie LDL-C wynosiło $\geq 3,36$ mmol/l. Atorwastatyna znacząco zmniejszała stężenie w osoczu cholesterolu całkowitego, LDL-C, triglicerydów i apolipoproteiny B podczas 26-tygodniowej fazy z podwójnie ślepą próbą. W grupie otrzymującej atorwastatinę średnie stężenie LDL-C wyniosło w tym czasie 3,38 mmol/l (zakres od 1,81 do 6,26 mmol/l) w porównaniu z 5,91 mmol/l (zakres od 3,93 do 9,96 mmol/l) w grupie placebo.

Dodatkowe badanie porównujące atorwastatinę i kolestypol u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 lat z hipercholesterolemią wykazało, że atorwastatyna (n=25) znacząco zmniejszała stężenie LDL-C po 26 tygodniach ($p < 0,05$) w porównaniu z kolestypolem (n=31).

Badania prowadzone z wykorzystaniem procedury „compassionate use” u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią (w tym z hipercholesterolemią homozygotyczną) obejmowało 46 pacjentów pediatrycznych leczonych atorwastatiną, której dawkę zwiększano w zależności od uzyskanej odpowiedzi (niektórzy pacjenci otrzymywali 80 mg na dobę). Badanie trwało 3 lata, a stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się o 36%.

Nie ustalono długotrwałej skuteczności leczenia atorwastatiną w dzieciństwie w odniesieniu do zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności w wieku dorosłym.

Europejska Agencja Leków (EMA) odstąpiła od wymogu składania wyników badań atorwastatyny u dzieci w wieku od 0 do poniżej 6 lat w leczeniu hipercholesterolemii heterozygotycznej oraz u dzieci w wieku od 0 do poniżej 18 lat w leczeniu rodzinnej hipercholesterolemii homozygotycznej, złożonej (mieszanej) hipercholesterolemii, pierwotnej hipercholesterolemii i w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym (patrz informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży w punkcie 4.2).

Amlodypina

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapniowych należącym do grupy pochodnych dihydropirydyny (powolny inhibitor kanałów wapniowych lub antagonistą jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy przepływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i mięśni gładkich naczyń.

Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego jest wynikiem bezpośredniego działania rozkurczającego na mięśnie gładkie naczyń. Dokładny mechanizm działania amlodypiny w dławicy piersiowej nie został do końca ustalony, ale w zmniejszeniu niedotlenienia mięśnia sercowego rolę odgrywają dwa typy działań:

- Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe, dzięki czemu zmniejsza całkowity opór obwodowy (obciążenie następce), który musi być pokonany przez mięsień sercowy. Ponieważ częstość akcji serca pozostaje niezmienną, takie zmniejszenie obciążenia serca zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy i jego zapotrzebowanie na tlen.
- Mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie obejmuje również rozszerzenie głównych tętnic i tętniczek wieńcowych w obszarach zarówno niezmiennych, jak i objętych niedokrwieniem. Prowadzi to do zwiększenia podaży tlenu w mięśniu sercowym u pacjentów ze skurczem naczyń wieńcowych (z dławicą Prinzmetalą).

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym dawkowanie raz na dobę zapewnia klinicznie istotne zmniejszenie ciśnienia tętniczego (zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej), utrzymujące się przez 24 godziny. Ze względu na powolny początek działania, podanie amlodypiny nie powoduje nagłego niedociśnienia tętniczego.

U pacjentów z dławicą piersiową dawkowanie jeden raz na dobę zwiększa całkowity czas wysiłku, opóźnia wystąpienie bólu dławicowego i jednomilimetrowego obniżenia odcinka ST. Amlodypina zmniejsza zarówno częstość napadów dławicy piersiowej, jak i pozwala na zmniejszenie ilości

zażywanych tabletek trójazotanu glicerolu (nitrogliceryny).

Nie stwierdzono, aby podawanie amlodypiny wiązało się z jakimkolwiek niekorzystnym działaniem metabolicznym lub zmianami w zakresie lipidów osocza, dlatego może być stosowana u pacjentów z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

Stosowanie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca

Skuteczność amlodypiny w zapobieganiu zdarzeniom klinicznym w chorobie niedokrwiennej serca oceniano u 1997 pacjentów w niezależnym, wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą CAMELOT (ang. Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis). W badaniu tym przez 2 lata 663 pacjentów otrzymywało amlodypinę w dawce 5–10 mg, 673 pacjentów enalapryl w dawce 10-20 mg, a 655 pacjentów placebo, poza standardowym leczeniem statynami, lekami beta-adrenolitycznymi, lekami moczopędnymi i kwasem acetylosalicylowym. Główne wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w tabeli 3. Wyniki wskazują, że leczenie amlodypiną związane było z rzadszą hospitalizacją z powodu dławicy piersiowej i rzadszymi zabiegami rewaskularyzacji u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

Tabela 3 Częstość istotnych skutków klinicznych w badaniu CAMELOT

Skutki	Wskaźnik zdarzeń sercowo-naczyniowych ilość (%)			Amlodypina vs. placebo	
	Amlodypina	Placebo	Enalapryl	Współczynnik ryzyka (95% CI)	Wartość p
<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>					
Niepożądane działania sercowo-naczyniowe	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Poszczególne składowe</u>					
Rewaskularyzacja wieńcowa	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizacja z powodu dławicy	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Zawał serca niezakończony zgonem	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Udar lub TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Zgon z przyczyn sercowo- naczyniowych	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Zatrzymanie krążenia ze skuteczną resuscytacją	0	4 (0,6)	1 (0,1)	nd	0,04
Świeżo rozpoznana choroba naczyń obwodowych	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Skróty: CI – przedział ufności; TIA – przemijający napad niedokrwienny

Pacjenci z niewydolnością serca

Badania hemodynamiczne u pacjentów z niewydolnością serca i kontrolowane badania kliniczne oparte na próbie wysiłkowej u pacjentów z niewydolnością serca stopnia II-IV według NYHA wykazały, że amlodypina nie powoduje klinicznego nasilenia niewydolności serca, ocenianej za pomocą tolerancji wysiłku, wielkości frakcji wyrzutowej lewej komory i objawów klinicznych.

Kontrolowane placebo badanie (PRAISE) mające na celu ocenę pacjentów z niewydolnością serca stopnia III-IV według NYHA, otrzymujących digoksynę, leki moczopędne i inhibitory ACE wykazało, że amlodypina nie zwiększa ryzyka śmiertelności lub łącznego ryzyka śmiertelności i chorobowości u pacjentów z niewydolnością serca.

Długotrwałe, kontrolowane placebo badanie kontrolne (PRAISE 2) wykazało, że amlodypina nie miała wpływu na całkowitą śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z niewydolnością serca stopnia III i IV według NYHA bez klinicznych objawów lub obiektywnych objawów wskazujących na chorobę niedokrwienną, otrzymujących ustalone dawki inhibitorów ACE, glikozydów naparstnicy i leków moczopędnych. W tej samej grupie pacjentów leczenie amlodypiną wiązało się ze zwiększeniem częstości obrzęku płuc.

Leczenie w celu zapobiegania wystąpieniu zawału serca (badanie ALLHAT)

Przeprowadzono randomizowane badanie z podwójnie ślepą próbą dotyczące chorobowości i śmiertelności (Leczenie hipotensyjne i hipolipemizujące w celu zapobiegania wystąpieniu zawału serca, ang. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack - ALLHAT), w celu porównania nowszych metod leczenia lekkiego lub umiarkowanego nadciśnienia tętniczego: amlodypiną w dawce dobowej 2,5-10 mg (antagonista kanałów wapniowych) lub lizynoprylem w dawce dobowej 10-40 mg (inhibitor ACE), jako leczenia pierwszego rzutu, z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym chlortalidonem w dawce dobowej 12,5-25 mg.

Łącznie 33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, w wieku 55 lat lub starszych, przydzielono losowo do jednej z grup i obserwowano średnio przez 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym przebyty zawał serca lub udar (ponad 6 miesięcy przed włączeniem do badania) lub udokumentowana inna choroba sercowo-naczyniowa na tle miażdżycowym (ogółem 51,5%), cukrzyca typu 2. (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory serca rozpoznany w badaniu elektro- lub echokardiograficznym (20,9%), palenie papierosów (21,9%).

Pierwszorzędnym punktem końcowym była łączna liczba zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca i niezakończonych zgonem zawałów serca. Nie stwierdzono znaczącej różnicy w częstości wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego między leczeniem amlodypiną i leczeniem chlortalidonem: RR 0,98, 95% CI (0,90-1,07), $p=0,65$. Wśród drugorzędowych punktów końcowych częstość niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była znacznie większa u pacjentów otrzymujących amlodypinę niż w grupie chlortalidonu (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p<0,001$). Nie stwierdzono jednak różnicy w śmiertelności ze wszystkich przyczyn między grupą otrzymującą amlodypinę i grupą otrzymującą chlortalidon: RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02], $p=0,20$.

Dzieci i młodzież

W badaniu z udziałem 268 dzieci w wieku od 6 do 17 lat głównie z nadciśnieniem wtórnym, porównanie amlodypiny w dawkach 2,5 mg i 5 mg z placebo wykazało, że obie dawki znacząco silniej zmniejszają skurczowe ciśnienie krwi niż placebo. Różnica między obiema dawkami nie była istotna statystycznie.

Nie badano długotrwałego wpływu amlodypiny na wzrastanie, dojrzewanie i ogólny rozwój dzieci. Nie ustalono również długotrwałej skuteczności leczenia amlodypiną w dzieciństwie na zmniejszenie zachorowalności i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych w wieku dorosłym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Atorwastatyna

Wchłanianie

Atorwastatyna jest szybko wchłaniana po podaniu doustnym: maksymalne stężenia w osoczu (C_{max}) występują w ciągu 1 do 2 godzin. Wchłanianie zwiększa się proporcjonalnie do dawki atorwastatyny. Po podaniu doustnym biodostępność atorwastatyny w postaci tabletek powlekanych wynosi 95% do 99% w porównaniu z roztworem doustnym. Bezwzględna biodostępność atorwastatyny wynosi około 12%, a dostępność ogólnoustrojowa aktywnego inhibitora HMG-CoA około 30%. Mała dostępność ogólnoustrojowa przypuszczalnie jest wynikiem klirensu leku w błonie śluzowej przewodu

pokarmowego i (lub) efektu pierwszego przejścia przez wątrobę.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji atorwastatyny wynosi około 381 l. Wiązanie z białkami osocza wynosi $\geq 98\%$.

Metabolizm

Atorwastatyna jest metabolizowana przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450 do pochodnych orto- i parahydroksylowanych oraz różnych produktów beta-oksydacji. Obok innych szlaków metabolicznych, produkty te ulegają dalszym przemianom na drodze sprzęgania z kwasem glukuronowym. W warunkach *in vitro* hamowanie reduktazy HMG-CoA przez metabolity orto- i parahydroksylowane jest równoważne hamowaniu przez atorwastatynę. Około 70% aktywności hamującej HMG-CoA w krążeniu ogólnym przypisywana jest czynnym metabolitom.

Eliminacja/wydalanie

Atorwastatyna jest wydalana głównie w żółci po przemianach metabolicznych w wątrobie i (lub) poza wątrobą. Jednak nie wydaje się, aby produkt leczniczy podlegał w istotnym stopniu krążeniu wątrobowo-jelitowemu. Średni okres półtrwania atorwastatyny w fazie eliminacji u człowieka wynosi około 14 godzin. Okres półtrwania aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA wynosi około 20 do 30 godzin w wyniku współdziałania czynnych metabolitów.

Atorwastatyna jest substratem transporterów wątrobowych – polipeptydów transportujących aniony organiczne 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna jest także zidentyfikowanym substratem pomp efluksowych – białka oporności wielolekowej 1 (MDR1) i białka oporności raka piersi (BCRP) – co może ograniczać wchłanianie jelitowe i klirens żółciowy atorwastatyny.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu jest większe u zdrowych osób w podeszłym wieku niż u młodych osób dorosłych, natomiast działanie na profil lipidowy było porównywalne w stosunku do stwierdzanego w populacji pacjentów w młodszym wieku.

Dzieci i młodzież

W otwartym, trwającym 8 tygodni badaniu, pacjenci pediatryczni (w wieku od 6 do 17 lat) w fazie rozwoju wg skali Tannera 1 ($n=15$) i ≥ 2 ($n=24$), z rodzinną hipercholesterolemią heterozygotyczną i wyjściowym stężeniem LDL-C ≥ 4 mmol/l otrzymywali raz na dobę atorwastatynę, odpowiednio, w postaci tabletek do żucia w dawce 5 mg lub 10 mg bądź w postaci tabletek powlekanych w dawce 10 mg lub 20 mg. W populacyjnym modelu PK atorwastatyny masa ciała była jedyną istotną zmienną. Wydaje się, że pozorny klirens po podaniu doustnym atorwastatyny u dzieci i młodzieży jest zbliżony do uzyskanego u dorosłych po uwzględnieniu różnic w masie ciała wg skali allometrycznej. W całym zakresie stężeń atorwastatyny i O-hydroksyatorwastatyny obserwowano stałe zmniejszenie stężenia LDL-C i cholesterolu całkowitego.

Płeć

Stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów u kobiet różnią się od wartości stwierdzanych u mężczyzn (kobiety: wartości C_{max} większe o około 20%, zaś wartości AUC mniejsze o około 10%). Różnice te nie miały znaczenia klinicznego i nie powodowały klinicznie istotnych różnic pod względem działania na profil lipidów u mężczyzn i kobiet.

Zaburzenia czynności nerek

Choroba nerek nie wpływa na stężenia w osoczu ani na działanie na profil lipidów atorwastatyny i jej czynnych metabolitów.

Zaburzenia czynności wątroby

Stężenia w osoczu atorwastatyny i jej czynnych metabolitów zwiększają się znacznie (około

16-krotnie w przypadku C_{max} i 11-krotnie w przypadku AUC) u pacjentów z przewlekłą, poalkoholową chorobą wątroby (B w skali Childa-Pugha).

Polimorfizm SLC01B1

W wychwycie wątrobowym wszystkich inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyny, bierze udział transporter OATP1B1. U pacjentów z polimorfizmem SLC01B1 występuje ryzyko zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę, co może prowadzić do większego ryzyka rhabdomiolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm genu kodującego OATP1B1 (SLC01B1 c.521CC) jest związany z 2,4-krotnie większą ekspozycją na atorwastatynę (AUC) niż u osób niebędących nosicielami tego wariantu genotypu (c.521TT). U takich pacjentów możliwe jest także wystąpienie genetycznie upośledzonego wychwyty atorwastatyny przez wątrobę. Możliwy wpływ na skuteczność leku jest nieznany.

Amlodypina

Wchłanianie

Amlodypina podana doustnie w dawkach terapeutycznych jest dobrze wchłaniana, a maksymalne stężenie w osoczu osiąga w ciągu 6 do 12 godzin od podania. Całkowitą biodostępność ocenia się na 64 do 80%. Jednoczesne spożycie pokarmu nie wpływa na dostępność biologiczną amlodypiny.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* wykazały, że amlodypina wiąże się z białkami osocza w około 97,5%.

Metabolizm i wydalanie

Końcowy okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji wynosi około 35 do 50 godzin i jest to spójne z dawkowaniem raz na dobę.

Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Około 10% macierzystego związku i 60% metabolitów wydalane jest w moczu.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu jest taki sam u pacjentów w podeszłym wieku i u osób młodszych.

U osób w podeszłym wieku klirens amlodypiny zmniejsza się wraz ze zwiększeniem wartości AUC i wydłużeniem okresu półtrwania w fazie eliminacji. Wartości AUC i okres półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca zwiększały się zgodnie z oczekiwaniami w badanej grupie wiekowej.

Dzieci i młodzież

Populacyjne badanie farmakokinetyczne przeprowadzono u 74 dzieci z nadciśnieniem tętniczym (w wieku od 1 roku do 17 lat; 34 pacjentów w wieku od 6 do 12 lat, a 28 pacjentów w wieku od 13 do 17 lat), które otrzymywały amlodypinę w dawkach między 1,25 mg a 20 mg, podawanych raz lub dwa razy na dobę. U dzieci w wieku od 6 do 12 lat i u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat typowy klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosił, odpowiednio, 22,5 i 27,4 l/godzinę u chłopców oraz 16,4 i 21,3 l/godzinę u dziewcząt. Obserwowano dużą międzyosobniczą zmienność ekspozycji. Liczba danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 6 lat jest ograniczona.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dostępne są bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z niewydolnością wątroby stwierdzono zmniejszony klirens amlodypiny, który powodował wydłużenie okresu półtrwania i zwiększenie wartości AUC o około 40-60%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Atorwastatyna

Nie wykazano potencjału mutagennego ani klastogennego atorwastatyny w serii 4 testów *in vitro* i w 1 badaniu *in vivo*. Nie stwierdzono rakotwórczego działania atorwastatyny u szczurów, jednak większe dawki stosowane u myszy (powodujące 6 do 11 razy większą wartość AUC_{0-24h} niż u ludzi przy zastosowaniu największej zalecanej dawki) powodowały występowanie gruczolaków wątrobowokomórkowych u samców i raków wątrobowokomórkowych u samic.

Badania na zwierzętach dowiodły, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodków lub płodów. U szczurów, królików i psów atorwastatyna nie wpływała na płodność i nie działała teratogennie, jednak u szczurów i królików po zastosowaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic obserwowano toksyczność dla płodów. Zastosowanie u ciężarnych samic dużych dawek atorwastatyny powodowało opóźniony rozwój potomstwa szczurów oraz zmniejszoną przeżywalność poporodową. U szczurów istnieją dowody na przenikanie leku przez łożysko. Stężenie atorwastatyny w osoczu szczurów jest zbliżone do stężenia w mleku. Nie wiadomo, czy atorwastatyna lub jej metabolity przenikają do mleka kobiecego.

Amlodypina

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Badania reprodukcji u szczurów i myszy, które otrzymywały dawki amlodypiny około 50-krotnie większe niż maksymalna zalecana dawka u ludzi (w przeliczeniu na mg/kg mc.) wykazały opóźnienie terminu porodu, wydłużenie porodu oraz zmniejszoną przeżywalność potomstwa.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu na płodność szczurów amlodypiny w dawkach do 10 mg/kg mc./dobę (w przeliczeniu na mg/m² pc. 8-krotnie* większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg), podawanych przez 64 dni samcom i przez 14 dni samicom w okresie przed łąčeniem się zwierząt w pary. W innym badaniu, w którym samcom szczurów podawano przez 30 dni amlodypiny bezytan w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi w przeliczeniu na mg/kg mc., stwierdzono zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu, a także zmniejszenie gęstości nasienia oraz liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, genotoksyczność

U szczurów i myszy, które przez dwa lata otrzymywały w karmie amlodypinę w tak dobranej ilości, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg mc./dobę, nie dowiedziono działania rakotwórczego. Największa dawka (u myszy zbliżona, a u szczurów dwukrotnie większa* od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m² pc.) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów.

Badania genotoksyczności nie wykazały działań na poziomie genów lub chromosomów.

* w odniesieniu do pacjenta o masie ciała 50 kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 1)

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 2)

Magnezu węglan, ciężki

Sodu laurylosiarczan

Hydroksypropyloceluloza

Kroskarmeloza sodowa

Mannitol

Magnezu tlenek
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka:

Otoczka niebieska:
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 4000
Talk
Indygotyna (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane pakowane są w blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium i umieszczane w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 28, 30, 50, 90 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24897

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4.09.2018 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

04.06.2020 r.