

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atorvox Plus, 10 mg +10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg amlodypiny (w postaci bezyłanu) oraz 10 mg atorwastatyny (w postaci wapnia).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Niebieskie, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, o wymiarach 4,2 mm x 8,2 mm z wytłoczeniem „AA1” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Atorvox Plus jest wskazany w zapobieganiu zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i trzema równocześnie występującymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, z prawidłowym lub nieznacznie zwiększonym stężeniem cholesterolu, bez jawnej klinicznie choroby niedokrwiennej serca, u których jednoczesne stosowanie amlodypiny i atorwastatyny w małej dawce zostanie uznane za właściwe zgodnie z aktualnymi wytycznymi terapeutycznymi (patrz punkt 5.1).

Atorvox Plus należy stosować w sytuacji, gdy dieta i inne środki nefarmakologiczne są niewystarczające.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zwykle stosowaną dawką początkową jest jedna tabletki amlodypiny z atorwastatyną 5 mg +10 mg, raz na dobę.

Jeśli u pacjenta stwierdzono potrzebę większej kontroli ciśnienia tętniczego, można zastosować jedną tabletkę amlodypiny z atorwastatyną 10 mg + 10 mg, raz na dobę.

Atorvox Plus można stosować w monoterapii lub z innymi lekami przeciwnadciśnieniowymi, jednakże nie należy stosować jednocześnie z innym antagonistą kanału wapniowego ani z inną statyną.

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Atorvox Plus z fibratami (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób z zaburzoną czynnością nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2)

Zaburzenia czynności wątroby

Atorvox Plus jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania skojarzenia amlodypiny z atorwastatyną u dzieci i młodzieży. Z tego względu, stosowanie produktu Atorvox Plus nie jest zalecane w tych grupach pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi:

W przypadku jednoczesnego podawania z cyklosporyną, maksymalna dawka atorwastatyny wynosi 10 mg (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Atorvox Plus przeznaczony jest do stosowania doustnego.

Dawki można przyjmować o dowolnej porze dnia, podczas posiłku lub niezależnie od posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na leki z grupy dihydropirydyn*, substancje czynne: amlodypinę i atorwastatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Czynna choroba wątroby lub niewyjaśnione, utrzymujące się zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, przewyższające trzykrotnie górną granicę normy.
- Ciężkie niedociśnienie.
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny).
- Zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. stenoza aortalna dużego stopnia).
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału serca.
- Podczas ciąży i karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6).
- Jednoczesne stosowanie itrakonazolu, ketokonazolu i telitromycyny (patrz punkt 4.5).

* amlodypina jest dihydropirydynowym blokerem kanału wapniowego

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niewydolność serca

Produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością serca. W długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca (NYHA III i IV) zaobserwowano większe ryzyko wystąpienia obrzęku płuc w grupie otrzymującej amlodypinę niż w grupie placebo (patrz punkt 5. 1). Leki blokujące kanał wapniowy, w tym amlodypinę, należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, gdyż mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w przyszłości oraz śmiertelność.

Wpływ na czynność wątroby

Badania czynności wątroby należy przeprowadzać przed rozpoczęciem leczenia, a następnie okresowo oraz w momencie wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych sugerujących

uszkodzenie wątroby. Po stwierdzeniu zwiększonej aktywności aminotransferaz należy monitorować ich aktywność do momentu powrotu do wartości prawidłowych.

W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT, przewyższającego trzykrotnie górną granicę normy, należy przerwać leczenie.

Okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a wartość AUC jest większa u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie opracowano dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie pacjentów.

Ze względu na zawartość atorwastatyny, należy zachować ostrożnie stosując Atorvox Plus u pacjentów nadużywających alkoholu, z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) chorobami wątroby w wywiadzie.

Wpływ na mięśnie szkieletowe

Podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, atorwastatyna może działać na mięśnie szkieletowe powodując mialgię, zapalenie mięśni oraz miopatię, mogącą w rzadko występujących przypadkach postępować do rhabdomyolizy. Rhabdomyoliza charakteryzuje się znacznie zwiększoną aktywnością fosfokinazy kreatynowej (CK) (ponad 10 razy powyżej górnej granicy normy), mioglobinemią i mioglobinurią, która może prowadzić do niewydolności nerek, a w rzadko występujących przypadkach nawet do śmierci.

Regularna kontrola aktywności CK lub innych enzymów wskaźnikowych uszkodzenia mięśni nie jest zalecana u pacjentów bez żadnych objawów leczonych statynami. Zaleca się monitorowanie aktywności CK przed rozpoczęciem leczenia statynami, u pacjentów, u których występują czynniki predysponujące do wystąpienia rhabdomyolizy lub objawy ze strony układu mięśniowego, oraz w trakcie leczenia statynami (patrz poniżej).

Przed rozpoczęciem leczenia

Atorvox Plus powinien być przepisywany z ostrożnością pacjentom, u których występują czynniki predysponujące do rhabdomyolizy. Przed rozpoczęciem leczenia statynami należy zbadać aktywność fosfokinazy kreatynowej (CK) w następujących przypadkach:

- u osób w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) konieczność wykonania takich badań powinna być rozpatrywana w kontekście innych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia rhabdomyolizy;
- u osób z zaburzoną czynnością nerek;
- u osób z niedoczynnością tarczycy;
- u osób z chorobami mięśni lub dziedzicznymi chorobami mięśni w wywiadzie rodzinnym;
- u osób u których doszło do wystąpienia objawów uszkodzenia mięśni po stosowaniu statyn lub fibratów w przeszłości;
- u osób z chorobą wątroby w wywiadzie i (lub) osób spożywających duże ilości alkoholu;
- w sytuacjach gdy może wystąpić zwiększenie stężenia leku w osoczu, na przykład w przypadku interakcji (patrz punkt 4.5) oraz w szczególnych grupach pacjentów, w tym w podgrupach genetycznych (patrz punkt 5.2).

W opisanych sytuacjach należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związanego z leczeniem. Zaleca się ponadto kontrolę stanu klinicznego pacjenta.

Jeśli aktywność CK jest znacznie zwiększona (> 5 razy powyżej górnej granicy normy), nie należy rozpoczynać leczenia.

Pomiar aktywności fosfokinazy kreatynowej

Aktywności fosfokinazy kreatynowej (CK) nie należy oznaczać bezpośrednio po ciężkim wysiłku fizycznym oraz w przypadku występowania innych przyczyn zwiększających jej aktywność, ponieważ utrudnia to

właściwą interpretację wyników. Jeśli podczas pierwszego oznaczania aktywność CK jest istotnie podwyższona (ponad 5 razy powyżej górnej granicy normy), oznaczenie należy dokonać ponownie po 5-7 dniach w celu potwierdzenia wyniku.

Podczas leczenia

- Pacjentów należy pouczyć o konieczności natychmiastowego zgłaszania wystąpienia niewyjaśnionych bólów mięśniowych, kurczów lub osłabienia mięśni zwłaszcza, zwłaszcza jeśli towarzyszy temu ogólne złe samopoczucie lub gorączka.
- Jeśli objawy te wystąpią u pacjenta w trakcie leczenia, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli jest ona istotnie podwyższona (ponad 5 razy powyżej górnej granicy normy), należy zaprzestać leczenia.
- Jeśli objawy ze strony mięśni są znacznie nasilone i wywołują stały dyskomfort u pacjenta, to wówczas należy rozważyć przerwanie terapii, nawet gdy aktywność CK nie przekracza pięciokrotnie górnej granicy normy.
- Jeśli objawy kliniczne ustąpią, a aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne stosowanie produktu leczniczego Atorvox Plus w najmniejszej dawce i przy ścisłej kontroli klinicznej.
- Leczenie produktem Atorvox Plus należy przerwać, jeśli wystąpi klinicznie istotne podwyższenie aktywności CK (> 10 razy powyżej górnej granicy normy) lub gdy wystąpi, bądź podejrzewa się wystąpienie rabdomiolizy.

Amlodypina nie wpływa na wyniki badań laboratoryjnych.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy statyn, ryzyko wystąpienia rabdomiolizy rośnie podczas jednoczesnego stosowania produktu Atorvox Plus z lekami, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory CYP3A4 lub inhibitory transportera (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol oraz inhibitory proteazy HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, itd.). Ryzyko miopatii może być również zwiększone podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, boceprewiru, erytromycyny, niacyny oraz ezetymibu. W miarę możliwości należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków (niewchodzących w interakcje) zamiast wymienionych powyżej.

Bardzo rzadko donoszono o martwiczej miopatii o podłożu immunologicznym (IMNM) w trakcie leczenia lub po zakończeniu leczenia statynami. IMNM klinicznie charakteryzuje się utrzymującym się osłabieniem mięśni proksymalnych i zwiększoną aktywnością kinazą kreatyniny w surowicy, występującym pomimo przerwania leczenia statynami.

W przypadkach, gdy jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych z produktem Atorvox Plus jest konieczne, należy dokładnie rozważyć stosunek korzyści do ryzyka i zaleca się monitorowanie stanu klinicznego tych pacjentów (patrz punkt 4.5).

Produktu Atorvox Plus nie należy przyjmować jednocześnie z kwasem fusydowym przeznaczonym do układowego stosowania, ani w ciągu 7 dni od zaprzestania leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego jest niezbędne, podawanie statyn należy przerwać na czas leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów otrzymujących jednocześnie kwas fusydowy i statyny zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym również przypadki śmiertelne) (patrz punkt 4.5). Należy poinformować pacjenta, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów osłabienia mięśni, bólu i tkliwości niezwłocznie zasięgnął porady lekarza.

Leczenie statynami może być ponownie rozpoczęte siedem dni po przyjęciu ostatniej dawki kwasu fusydowego.

W wyjątkowych przypadkach, gdy konieczne jest długotrwałe układowe stosowanie kwasu fusydowego, na

przykład, w leczeniu ciężkich zakażeń, potrzebę jednoczesnego stosowania leku Atorvox Plus z kwasem fusydowym należy rozważać indywidualnie i pod ścisłą kontrolą lekarza.

Zapobieganie Udarom Poprzez Agresywne Obniżenie Stężenia Cholesterolu (Badanie SPARCL ang. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)

W analizie *post hoc* podtypów udaru mózgu u pacjentów bez choroby wieńcowej, u których wystąpił niedawno udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny, stwierdzono większą częstość występowania udaru krwotocznego mózgu wśród pacjentów, u których rozpoczęto podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Zwiększone ryzyko szczególnie zaobserwowano na początku badania u pacjentów, u których w przeszłości występował udar krwotoczny mózgu lub udar lakunarny. U pacjentów po przebytych udarach krwotocznym mózgu lub udarze lakunarnym nie ma pewności co do stosunku zagrożeń do korzyści w przypadku stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg, w związku z czym przed rozpoczęciem stosowania tego produktu należy uważnie rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego mózgu (patrz punkt 5.1).

Śródmiąższowa choroba płuc

Podczas stosowania niektórych statyn, szczególnie w leczeniu długoterminowym, donoszono o pojedynczych przypadkach wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować: duszność, nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc, leczenie statynami należy przerwać.

Cukrzyca

Niektóre dane wskazują, że leki z grupy statyn zwiększają stężenie glukozy we krwi i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia cukrzycy w przyszłości, mogą powodować hiperglikemię o nasileniu wymagającym odpowiedniej opieki diabetologicznej. Nad tym ryzykiem przeważa jednak korzyść w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych a zatem nie powinno się z tego powodu przerywać leczenia statynami. Pacjentów z grupy ryzyka (pacjentów, u których stężenie glukozy na czczo wynosi od 5,6 do 6,9 mmol/l lub 100,8-124,2 mg/dl, BMI>30 kg/m², ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z krajowymi wytycznymi.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje pomiędzy substancjami wchodzącymi w skład produktu

Dane pochodzące z badania interakcji pomiędzy 10 mg amlodypiny i 80 mg atorwastatyny u zdrowych ochotników wskazują, że farmakokinetyka amlodypiny nie zmienia się w przypadku jednoczesnego podawania obu leków. Amlodypina nie miała wpływu na C_{max} atorwastatyny, ale wartość AUC dla atorwastatyny zwiększyła się o 18% (IC_{90%} [109-127%]) w przypadku równoczesnego podawania amlodypiny.

Nie prowadzono badań interakcji produktu zawierającego amlodypinę z atorwastatyną z innymi lekami. Przeprowadzono natomiast takie badania oddzielnie dla amlodypiny i atorwastatyny, które opisano poniżej:

Interakcje związane ze stosowaniem amlodypiny

Jednoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

Dantrolen (we wlewie)

U zwierząt zaobserwowano przypadki prowadzącego do śmierci migotania komór oraz zapaści sercowo-naczyniowej na skutek hiperkaliemii po dożylnym podaniu werapamilu i dantrolenu. Z uwagi na ryzyko wystąpienia hiperkaliemii, należy unikać jednoczesnego stosowania leków blokujących kanały wapniowe, takich jak amlodypina u pacjentów podatnych na wystąpienie gorączki złośliwej oraz w trakcie leczenia

gorączki złośliwej.

Poprzez ekstrapolację, należy unikać jednoczesnego stosowania amlodypiny i dantrolenu (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania ostrożności

Baklofen

Nasila działanie przeciwnadciśnieniowe. Należy monitorować ciśnienie tętnicze i w razie konieczności dostosować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego.

Induktory CYP3A4

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyny, ziela dziurawca) może zmniejszać stężenie amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania amlodypiny jednocześnie z induktorami CYP3A4.

Nie zaleca się stosowania amlodypiny razem z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, gdyż u niektórych pacjentów może to spowodować zwiększenie biodostępności prowadzącej do zwiększenia działania obniżającego ciśnienie krwi.

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolity np. erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) mogą spowodować znaczne zwiększenie ekspozycji na amlodypinę. Kliniczne objawy tych zmian farmakokinetycznych mogą być silniejsze u pacjentów w podeszłym wieku. Konieczne może być monitorowanie objawów klinicznych i modyfikacja dawki.

Klarytromycyna jest inhibitorem CYP3A4. U pacjentów przyjmujących klarytromycynę jednocześnie z amlodypiną zwiększa się ryzyko niedociśnienia. Podczas jednoczesnego stosowania klarytromycyny i amlodypiny zaleca się uważną obserwację pacjentów.

Działanie amlodypiny na inne produkty lecznicze

Hipotensyjne działanie amlodypiny nasila działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi innych leków przeciwnadciśnieniowych.

W badaniach klinicznych dotyczących interakcji, amlodypina nie wpływała na właściwości farmakokinetyczne atorwastatyny, digoksyny, warfaryny lub cyklosporyny

Podczas jednoczesnego stosowania z amlodypiną występuje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi. Aby uniknąć toksycznych działań takrolimusu podczas podawania amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem, należy kontrolować stężenie takrolimusu we krwi i w razie konieczności dostosować jego dawkę.

Należy rozważyć jednoczesne stosowanie następujących leków

Alfa-1-adrenolityki, stosowane w urologii (prazosyna, alfuzosyna, doksazosyna, tamsulozyna, terazosyna)

Nasilenie działania hipotensyjnego i ryzyko ciężkiego niedociśnienia ortostatycznego.

Amifostyna

Nasilenie działania hipotensyjnego poprzez dodatkowe działania niepożądane.

Leki przeciwdepresyjne zawierające imipraminę, neuroleptyki

Działanie przeciwnadciśnieniowe i zwiększenie ryzyka niedociśnienia ortostatycznego (działanie addycyjne).

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

Ryzyko niedociśnienia tętniczego i niewydolności serca u pacjentów z utajoną lub niekontrolowaną niewydolnością serca (*in vitro* ujemne działanie inotropowe dihydropirydyn, zmienne w zależności od produktu, może zsumować się z ujemnym inotropowym działaniem leków beta-adrenolitycznych). Stosowanie leku beta- adrenolitycznego może zmniejszyć odruchową reakcję układu współczulnego będącą odpowiedzią na zaburzenia hemodynamiczne.

Kortykosteroidy, tetrakozaktyd

Zmniejszenie działania przeciwnadciśnieniowego (zatrzymanie wody i sodu na skutek działania kortykosteroidów).

Inne leki przeciwnadciśnieniowe

Jednoczesne podawanie amlodypiny z innym lekiem przeciwnadciśnieniowym (lek beta-adrenolityczny, antagonist receptoru dla angiotensyny II, lek moczopędny, inhibitor ACE) może zwiększyć działanie hipotensyjne amlodypiny. Leczenie trójazotanami, azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia wymaga zachowania szczególnej ostrożności.

Sildenafil

Pojedyncza dawka 100 mg sildenafilu nie miała wpływu na farmakokinetykę amlodypiny u pacjentów z nadciśnieniem samoistnym. W przypadku jednoczesnego stosowania amlodypiny i sildenafilu każdy z tych leków niezależnie wywierał właściwe sobie działanie obniżające ciśnienie krwi.

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

Interakcje związane ze stosowaniem atorwastatyny

Jednoczesne stosowanie, które nie jest zalecane

Itrakonazol, ketolonazol

Zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (zależnego od wielkości dawki), np. rabdomiolizy (zmniejszenie metabolizmu wątrobowego atorwastatyny) (patrz punkt 4.3).

Telitromycyna

Zwiększenie ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (zależnego od wielkości dawki), np. rabdomiolizy (zmniejszenie metabolizmu wątrobowego atorwastatyny) (patrz punkt 4.3).

Wpływ jednocześnie stosowanych leków na atorwastatynę

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem białek transportujących, np.: transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są inhibitorami CYP3A4 lub białek transportujących może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu i zwiększyć ryzyko wystąpienia miopatii. Ryzyko to może być również zwiększone podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny z innymi produktami leczniczymi, które mogą powodować miopatię, np. pochodne kwasu fibrynowego i ezetymib (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP3A4

Wykazano, że stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 prowadzi do znacznego zwiększenia stężenia atorwastatyny (patrz Tabela 1 i szczegółowe informacje poniżej). O ile to możliwe, powinno się unikać jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. cyklosporyny, telitromycyny, klarytromycyny, delawirdyny, styrypentolu, ketokonazolu, worykonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu i inhibitorów proteazy HIV, w tym rytonawiru, lopinawiru, atazanawiru, indynawiru, darunawiru, etc.).

W przypadku, gdy nie można uniknąć jednoczesnego podawania powyższych produktów leczniczych z atorwastatyną, powinno się rozważyć użycie mniejszej dawki początkowej i maksymalnej atorwastatyny, oraz zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjenta (patrz Tabela 1).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4: (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil i flukonazol) mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu (patrz Tabela 1). W przypadku jednoczesnego stosowania erytromycyny i statyn zaobserwowano zwiększenie ryzyka miopatii. Nie zostały przeprowadzone badania interakcji lekowych oceniające wpływ amiodaronu lub werapamilu na atorwastatynę. Zarówno amiodaron, jak i werapamil są znanymi inhibitorami aktywności CYP3A4 i ich jednoczesne podawanie z atorwastatyną może doprowadzać do zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę. Dlatego należy rozważyć stosowanie niższej maksymalnej dawki atorwastatyny i zaleca się odpowiednie kliniczne monitorowanie pacjenta w przypadku jednoczesnego stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A4. Odpowiednie monitorowanie kliniczne jest zalecane po rozpoczęciu leczenia lub po dostosowaniu dawki inhibitora.

Induktory CYP3A4

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny i induktorów cytochromu P450 3A (np. efawirenz, ryfampicyna, ziele dziurawca) może prowadzić w zmiennym stopniu do zmniejszenia stężenia atorwastatyny w osoczu. Ze względu na podwójny mechanizm interakcji wykazywany przez ryfampicynę (indukcja cytochromu P450 3A i zahamowanie aktywności transportera OATP1B1 w hepatocytach), zaleca się jednoczesne podawanie atorwastatyny z ryfampicyną, ponieważ opóźnione podawanie atorwastatyny po podaniu ryfampicyny wiązało się z istotnym zmniejszeniem stężenia atorwastatyny w osoczu. Wpływ ryfampicyny na stężenie atorwastatyny w hepatocytach jest jednak nieznan i w przypadku, gdy jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy uważnie kontrolować skuteczność działania tych produktów u pacjenta.

Inhibitory białek transportujących

Inhibitory białek transportujących (np. cyklosporyna) mogą zwiększać wpływ atorwastatyny na organizm (patrz Tabela 1). Wpływ hamowania transporterów wychwyty wątroby na stężenie atorwastatyny w hepatocytach nie jest znany. W przypadku gdy nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, zaleca się zmniejszenie dawki i właściwe monitorowanie pod względem skuteczności (patrz Tabela 1).

Gemfibrozyl, pochodne kwasu fibrynowego

Stosowanie fibratów w monoterapii może być związane z wystąpieniem działań niepożądanych dotyczących mięśni, w tym rabdomiolizy. Ryzyko to może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania pochodnych kwasu fibrynowego i atorwastatyny. W przypadku gdy jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy stosować najmniejsze dawki atorwastatyny w celu osiągnięcia efektu terapeutycznego oraz odpowiednio kontrolować stan pacjenta (patrz punkt 4.4).

Ezetymib

Stosowanie ezetymibu w monoterapii wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony mięśni, w tym z rabdomiolizą. Ryzyko to może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu i atorwastatyny. Zaleca się właściwe monitorowanie takich pacjentów.

Kolestypol

Stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu było mniejsze (o około 25%), gdy kolestypol był podawany jednocześnie z atorwastatyną. Jednakże wpływ na lipidy był większy, kiedy atorwastatyna i kolestypol podawane były w skojarzeniu, niż kiedy stosowano każdy lek osobno.

Kwas fusydowy

Podczas jednoczesnego stosowania układowo działającego kwasu fusydowego ze statynami może wzrastać ryzyko wystąpienia miopatii w tym rabdomiolizy. Mechanizm tej interakcji (farmakodynamiczny, farmakokinetyczny czy też oba te mechanizmy) nie jest znany. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym niektóre śmiertelne) u pacjentów otrzymujących takie połączenie.

Jeżeli ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego jest niezbędne, wówczas stosowanie produktu

Atorvox Plus należy przerwać na czas leczenia statynami. Patrz także punkt 4.4.

Niacyna

ryzyko wystąpienia miopatii w czasie leczenia inhibitorami reduktazy HMG-CoA zwiększa się podczas jednoczesnego stosowania niacyń i w rzadko występujących przypadkach skutkowało rhabdomyolizą z zaburzeniem czynności nerek wtórnym do mioglobinurii. Dlatego też należy uważnie rozważyć korzyści i ryzyka związane z jednoczesnym podawaniem niacyń i atorwastatyny (patrz punkt 4.4).

Wpływ atorwastatyny na inne leki stosowane jednocześnie

Digoksyna

Podczas jednoczesnego podawania wielokrotnych dawek digoksyny i 10 mg atorwastatyny, stężenie digoksyny w osoczu w stanie stacjonarnym nieznacznie zwiększyło się. Pacjenci przyjmujący digoksynę powinni być właściwie monitorowani.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne podawanie atorwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych zwiększa stężenie noretysteronu i etynyloestradolu w osoczu.

Warfaryna

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów otrzymujących przewlekłą terapię warfaryną, jednoczesne podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę i warfaryny, powodowało niewielkie skrócenie czasu protrombinowego o około 1,7 sekund podczas pierwszych 4 dni przyjmowania obu tych leków. Czas protrombinowy powrócił do wartości wyjściowej w ciągu 15 dni stosowania atorwastatyny. Chociaż odnotowano tylko bardzo rzadko przypadki klinicznie znaczących interakcji ze środkami przeciwzakrzepowymi, czas protrombinowy należy oznaczyć przed zastosowaniem atorwastatyny u pacjentów stosujących leki przeciwzakrzepowe zawierające kumarynę i odpowiednio często podczas leczenia początkowego, aby upewnić się, że czas protrombinowy nie ulegnie znaczącej zmianie. Po udokumentowaniu stabilizacji czasu protrombinowego, może on być kontrolowany w odstępach czasowych zazwyczaj zalecanych pacjentom stosującym kumarynę. Jeśli dawkowanie atorwastatyny zostanie zmienione lub całkowicie przerwane, należy zastosować taką samą procedurę. Stosowanie atorwastatyny u pacjentów nieprzyjmujących środków przeciwzakrzepowych nie jest związane z wystąpieniem krwotoków lub ze zmianą czasu protrombinowego.

Tabela 1: Wpływ równoczesnego stosowania produktów leczniczych na farmakokinetykę atorwastatyny

Równocześnie stosowany produkt leczniczy i schemat dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Zmiana AUC ^{&}	Zalecenia kliniczne [#]
Typranawir 500 mg BID, Rytonawir 200 mg BID, 8 dni (od 14 do 21 dnia)	40 mg w dniu 1, 10 mg w dniu 20	↑ 9,4-krotnie	W przypadku, gdy równoczesne stosowanie atorwastatyny jest niezbędne, nie należy podawać więcej niż 10 mg atorwastatyny na dobę.
Cyklosporyna 5,2 mg/kg/dobę, stabilna dawka	10 mg OD przez 28 dni	↑ 8,7-krotnie	Zaleca się kliniczne monitorowanie takich pacjentów .
Lopinawir 400 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	20 mg OD przez 4 dni	↑ 5,9-krotnie	Brak specjalnych zaleceń. Produkt Atorvox Plus zawiera 10 mg atorwastatyny.

Klarytromycyna 500 mg BID, 9 dni	80 mg OD przez 8 dni	↑ 4,4 –krotnie	
Sakwinawir 400 mg BID, Rytonawir (300 mg BID od 5-7 dnia, zwiększone do 400 mg BID 8 dnia), w dniach 5-18, 30 min po podaniu atorwastatyny	40 mg OD przez 4 dni	↑ 3,9 –krotnie	Brak specjalnych zaleceń. Produkt Atorvox Plus zawiera 10 mg atorwastatyny.
Darunawir 300 mg BID, Rytonawir 100 mg BID, 9 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 3,3 –krotnie	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	↑ 3,3 –krotnie	
Fosamprenawir 700 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 2,5-krotnie	
Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 2,3-krotnie	
Nelfinawir 1250 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 28 dni	↑ 1,7-krotnie ^	Brak specjalnych zaleceń
Sok grejfrutowy, 240 ml OD*	40 mg, SD	↑ 37%	Jednoczesne spożywanie dużych ilości soku grejfrutowego i przyjmowanie atorwastatyny nie jest zalecane.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg, SD	↑ 51%	Po włączeniu leczenia diltiazemem lub dostosowaniu jego dawki, zalecane jest odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjenta.
Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	10 mg, SD	↑ 33% ^	Zalecana jest mniejsza dawka maksymalna i monitorowanie kliniczne pacjentów.
Amlodypina 10 mg, pojedyncza dawka	80 mg, SD	↑ 18%	Brak specjalnych zaleceń.
Cymetydyna 300 mg QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 4	↓ mniej niż 1% °	Brak specjalnych zaleceń.
Zobojętniająca kwas zawiesina wodorotlenków magnezu i glinu, 30 ml QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 4 tygodnie	↓ 35% ^	Brak specjalnych zaleceń.
Efawirenz 600 mg OD, 14 dni	10mg przez 3 dni	↓ 41%	Brak specjalnych zaleceń.
Ryfampicyna 600 mg OD, 7 dni (równoczesne podawanie)	40 mg SD	↑ 30%	W przypadku, gdy nie można uniknąć jednoczesnego stosowania atorwastatyny i ryfampicyny, zaleca się jednoczesne podawanie tych leków oraz monitorowanie kliniczne.
Ryfampicyna 600 mg OD, 5 dni (rozdzielone dawki)	40 mg SD	↓ 80%	
Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni	40 mg SD	↑ 35%	Zaleca się kliniczne monitorowanie takich pacjentów.

Fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg SD	↑ 3%	Zaleca się kliniczne monitorowanie takich pacjentów.
Boceprewir 800mg TID, 7 dni	40 mg SD	↑ 2,3-krotnie	Zaleca się mniejszą dawkę początkową i kliniczne monitorowanie pacjentów. Dawka atorwastatyny nie powinna być większa od dawki dobowej 20 mg w czasie jednoczesnego stosowania z boceprewirem.

& Dane przedstawione w postaci x-krotnej zmiany obrazują prosty stosunek pomiędzy wartością uzyskaną w przypadku leków podawanych równocześnie i wartością uzyskaną dla samej atorwastatyny (np. zmiana 1-krotna = brak zmiany). Dane podane w postaci procentowej (%) zmiany przedstawiają % różnice względem samej atorwastatyny (np. 0% = brak zmiany)

Znaczenie kliniczne - patrz punkty 4.4 i 4.5

* Zawiera jeden lub więcej składników, które hamują CYP3A4 i mogą zwiększać osoczowe stężenia produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A4. Spożywanie jednej 240 ml szklanki soku grejpfrutowego także powodowało zmniejszenie AUC aktywnego ortohydroksylowego metabolitu o 20,4%. Duże ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l dziennie przez 5 dni) zwiększały 2,5-krotnie AUC dla atorwastatyny oraz AUC składników aktywnych (atorwastatyny i metabolitów)

^ Ekwiwalent aktywności całkowitej atorwastatyny. Zwiększenie przedstawione jest jako „↑”, zmniejszenie jako „↓”

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 produktów leczniczych podawanych równocześnie

Atorwastatyna i schemat dawkowania	Produkt leczniczy podawany równocześnie		
	Produkt leczniczy, Dawka (mg)	Zmiana AUC ^{&}	Zalecenia kliniczne
80 mg OD przez 10 dni	Digoksyna 0,25 mg OD, 20 dni	↑ 15%	Pacjenci otrzymujący digoksynę powinni być odpowiednio monitorowani.
40 mg OD przez 22 dni	Doustna antykoncepcja OD, 2 miesiące - noretindron 1 mg - etynyloestradiol 35 µg	↑ 28% ↑ 19%	Brak specjalnych zaleceń
80 mg OD przez 15 dni	* Fenazon, 600 mg SD	↑ 3%	Brak specjalnych zaleceń

& Dane podane w postaci procentowej (%) zmiany przedstawiają % różnice względem samej atorwastatyny (np. 0% = brak zmiany).

* Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek atorwastatyny i fenazonu wpływało w stopniu niewielkim lub żadnym na klirens fenazonu.

Zwiększenie przedstawiono jako „↑”, zmniejszenie jako „↓”

OD = raz na dobę; SD = dawka jednorazowa

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Atorvox Plus jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży oraz w okresie karmienia piersią. Kobiety w wieku rozrodczym podczas leczenia muszą stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.3).

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań

klinicznych nad atorwastatyną z udziałem kobiet w ciąży. Odnotowano rzadko przypadki wad wrodzonych po wewnątrzmacicznym narażeniu na kontakt z inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Leczenie kobiet ciężarnych atorwastatyną może zmniejszyć u płodu stężenie mewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżycą jest procesem przewlekłym i zwykle zaprzestanie stosowania w trakcie ciąży produktów leczniczych zmniejszających stężenie lipidów, powinno mieć niewielki wpływ na długoterminowe ryzyko związane z pierwotną hipercholesterolemią.

Dlatego też, nie należy stosować produktu Atorvox Plus u kobiet w ciąży i kobiet, które próbują zajść w ciążę lub podejrzewają, że są w ciąży. Leczenie produktem Atorvox Plus należy przerwać na czas trwania ciąży lub do momentu ustalenia, że pacjentka nie jest w ciąży (patrz punkt 4.3).

Jeśli podczas leczenia u kobiety stwierdzono ciążę, należy niezwłocznie odstawić produkt Atorvox Plus.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy amlodypina lub atorwastatyna, lub ich metabolity przenikają do mleka ludzkiego. U szczurów, stężenia atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w osoczu są podobne do tych w mleku (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, kobiety stosujące produkt Atorvox Plus nie powinny karmić piersią niemowląt (patrz punkt 4.3). Atorwastatyna jest przeciwwskazana w okresie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanałów wapniowych zaobserwowano przemijające zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu z udziałem szczurów zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

W badaniach na zwierzętach, nie wykazano wpływu atorwastatyny na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań nad wpływem skojarzonego stosowania amlodypiny i atorwastatyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Atorwastatyna nie wywiera istotnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W oparciu jednak o farmakodynamiczne właściwości amlodypiny, która wchodzi w skład produktu Atorvox Plus, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo jednoczesnego stosowania amlodypiny i atorwastatyny zostało ocenione w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, przeprowadzonych z podwójnie ślełą próbą, obejmujących 1092 pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii. W badaniach klinicznych nad amlodypiną z atorwastatyną, nie zaobserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych, które można byłoby przypisać podawaniu produktu złożonego. Zanotowano jedynie zdarzenia niepożądane właściwe dla amlodypiny i (lub) atorwastatyny (patrz odpowiednie tabele poniżej).

W kontrolowanych badaniach klinicznych odsetek pacjentów, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych lub nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, wynosił w przypadku pacjentów leczonych jednocześnie amlodypiną i atorwastatyną 5,1%, a w przypadku placebo 4%.

Zdarzenia niepożądane zamieszczone w poniższej tabeli są charakterystyczne dla samej amlodypiny oraz

samej atorwastatyny i zestawione według klasyfikacji MedDRA oraz częstości.

Częstości zostały zdefiniowane następująco:

Bardzo często (>1/10)

Często (> 1/100 do < 1/10)

Niezbyt często (> 1/1000 do < 1/100)

Rzadko: (> 1/10 000 do < 1/1000)

Bardzo rzadko (< 1/10 000)

Nieznana (częstość nie może być określona lub oszacowana na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja wg MedDRA	Działania niepożądane	Częstość	
		Amlodypina	Atorwastatyna
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	-	często
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	leukopenia	bardzo rzadko	-
	trombocytopenia	bardzo rzadko	rzadko
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	nadwrażliwość	bardzo rzadko	często
	anafilaksja	-	bardzo rzadko
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	hiperglikemia*	bardzo rzadko	często
	hipoglikemia	-	niezbyt często
	zwiększenie masy ciała	niezbyt często	niezbyt często
	zmniejszenie masy ciała	niezbyt często	-
	jadłowstręt	-	niezbyt często
	cukrzyca	-	nieznana*
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	bezsensowność	niezbyt często	niezbyt często
	zmiany nastroju (w tym lek)	niezbyt często	-
	koszmary senne	-	niezbyt często
	depresja	niezbyt często	nieznana
	dezorientacja	rzadko	-
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	senność	często	-
	zawroty głowy	często	niezbyt często
	ból głowy (szczególnie na początku leczenia)	często	często
	drżenie	niezbyt często	-
	zaniki czucia, parestezje	niezbyt często	niezbyt często
	omdlenia	niezbyt często	-
	zwiększenie napięcia mięśni	bardzo rzadko	-
	neuropatia obwodowa	bardzo rzadko	rzadko
	niepamięć	-	niezbyt często
	zaburzenia smaku	niezbyt często	niezbyt często
	objawy pozapiramidowe	nieznana	-
	zaburzenia pozapiramidowe	nieznana	-
<i>Zaburzenia oka</i>	zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)	niezbyt często	rzadko
	niewyraźne widzenie	-	niezbyt często
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	szumy uszne	niezbyt często	niezbyt często
	utrata słuchu	-	bardzo rzadko
<i>Zaburzenia serca</i>	kołatanie serca	często	-
	ból dławicowy	rzadko	-

	zawał serca	bardzo rzadko	-
	arytmia (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	bardzo rzadko	-
<i>Zaburzenia naczyń</i>	uderzenia gorąca	często	-
	niedociśnienie tętnicze	niezbyt często	-
	zapalenie naczyń	bardzo rzadko	-
<i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	ból gardła i krtani	-	często
	krwawienie z nosa	-	często
	duszność	niezbyt często	-
	zapalenie błony śluzowej nosa	niezbyt często	-
	kaszel	bardzo rzadko	-
	śródmiażdżowa choroba płuc (szczególnie podczas długiej terapii)	-	nieznana
<i>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</i>	przerost dziąseł	bardzo rzadko	-
	nudności	często	często
	ból brzucha w górnej i dolnej części	często	niezbyt często
	wymioty	niezbyt często	niezbyt często
	dyspepsja	niezbyt często	często
	zmiany w pracy jelit (w tym biegunka i zaparcia)	niezbyt często	-
	suchość w ustach	niezbyt często	-
	zaburzenia smaku	niezbyt często	-
	biegunka, zaparcia, wzdęcia	-	często
	zapalenie żołądka	bardzo rzadko	-
	zapalenie trzustki	bardzo rzadko	niezbyt często
	odbijanie się	-	niezbyt często
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	zapalenie wątroby	bardzo rzadko	niezbyt często
	cholestaza	-	rzadko
	niewydolność wątroby	-	bardzo rzadko
	żółtaczka	bardzo rzadko	-
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	wysypka pęcherzowa, w tym rumień wielopostaciowy	bardzo rzadko	rzadko
	obrzęk Quinckego	bardzo rzadko	-
	rumień wielopostaciowy	bardzo rzadko	-
	łysienie	niezbyt często	niezbyt często
	plamica	niezbyt często	-
	odbarwienia skóry	niezbyt często	-
	świąd	niezbyt często	niezbyt często
	wysypka	niezbyt często	niezbyt często
	nadmierne pocenie	niezbyt często	-
	wykwit	niezbyt często	-
	pokrzywka	bardzo rzadko	niezbyt często
	obrzęk naczynioruchowy	bardzo rzadko	rzadko
	złuszczające zapalenie skóry	bardzo rzadko	-
	nadwrażliwość na światło	bardzo rzadko	-
	zespół Stevensa-Johnsona	bardzo rzadko	rzadko
	martwica toksyczno-rozplywna naskórka	-	rzadko

<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	obrzęk stawów (w tym obrzęk kostek)	często	często
	bóle stawów, bóle mięśni (patrz punkt 4.4)	niezbyt często	często
	skurcze mięśni	niezbyt często	często
	bóle pleców	niezbyt często	często
	ból szyi	-	niezbyt często
	ból kończyn	-	często
	męczliwość mięśni	-	niezbyt często
	zapalenie mięśni (patrz punkt 4.4)	-	rzadko
	rabdomioliza, miopatia (patrz punkt 4.4)	-	rzadko
	zmiany patologiczne w obrębie ścięgien rzadko powikłane zerwaniem	-	rzadko
	martwicza miopatia o podłożu immunologicznym (patrz punkt 4.4)	-	nieznana
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	zaburzenia mikcji, nokturia, częste oddawanie moczu	niezbyt często	-
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	impotencja	niezbyt często	niezbyt często
	ginekomastia	niezbyt często	bardzo rzadko
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	obrzęki	często	niezbyt często
	obrzęki obwodowe	-	niezbyt często
	zmęczenie	często	niezbyt często
	ból w klatce piersiowej	niezbyt często	niezbyt często
	osłabienie	niezbyt często	niezbyt często
	ból	niezbyt często	-
	złe samopoczucie	niezbyt często	niezbyt często
	gorączka	-	niezbyt często
<i>Badania diagnostyczne</i>	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych AlAT, AspAT (zwykle z powodu cholestazy)	bardzo rzadko	często
	zwiększenie aktywności CK we krwi (patrz punkt 4.4)	-	często
	obecność białych krwinek w moczu	-	niezbyt często

* cukrzyca była zgłaszana w przypadku niektórych statyn: częstość występowania zależy będzie od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo $\geq 5,6$ mmol/l lub $\geq 100,8$ mg/dl, BMI >30 kg/m², zwiększone stężenie trójglicerydów, 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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma danych na temat przedawkowania produktów zawierających amlodypinę z atorwastatyną u ludzi.

Amlodypina

Dane o zamierzonym przedawkowaniu amlodypiny u ludzi są ograniczone. Znaczne przedawkowanie może skutkować nadmiernym rozszerzeniem naczyń obwodowych z następowym znaczącym i prawdopodobnie przedłużającym się niedociśnieniem tętniczym. Każde niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem amlodypiny jest wskazaniem do obserwacji na oddziale intensywnej opieki medycznej. W przywróceniu napięcia ścian naczyń oraz prawidłowego ciśnienia tętniczego może być pomocny lek zwężający naczynia. Amlodypina nie ulega dializie.

Atorwastatyna

Nie ma specyficznego leczenia po przedawkowaniu atorwastatyny. W razie przedawkowania, należy wdrożyć leczenie objawowe i podtrzymujące, jeśli konieczne. Należy wykonać badanie czynności wątroby i aktywność CK w surowicy. Ze względu na silne wiązanie atorwastatyny z białkami osocza nie należy się spodziewać, aby hemodializa w sposób istotny zwiększyła jej klirens.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory reduktazy HMG-CoA, produkty złożone (atorwastatyna z amlodypiną), Kod ATC: C10BX03

Atorvox Plus wykazuje podwójny mechanizm działania; działanie amlodypiny jako dihydropirydynowego antagonisty kanału wapniowego (antagonista jonów wapnia lub bloker wolnych kanałów wapniowych) oraz działanie atorwastatyny jako inhibitora reduktazy HMG-CoA. Amlodypina zawarta w produkcie Atorvox Plus blokuje napływ jonów wapnia przez błonę komórkową do komórek mięśniówki gładkiej oraz mięśnia sercowego. Natomiast atorwastatyna będąca drugim składnikiem produktu Atorvox Plus jest selektywnym kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, która jest kluczowym enzymem przekształcającym 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzym A do mewalonianu, prekursora steroli i tym samym również cholesterolu.

Nie zaobserwowano zmian w działaniu amlodypiny na skurczowe ciśnienie tętnicze podczas podawania amlodypiny z atorwastatyną w porównaniu do amlodypiny stosowanej w monoterapii.

Podobnie, nie zanotowano zmiany działania atorwastatyny na stężenie frakcji LDL cholesterolu podczas podawania produktu złożonego z amlodypiny i atorwastatyny w porównaniu do atorwastatyny stosowanej w monoterapii.

Badanie ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)

Badanie ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) jest randomizowanym badaniem klinicznym prowadzonym metodą planowania czynnikowego 2x2, porównującym dwa sposoby leczenia przeciwnadciśnieniowego w grupie łącznie 19 257 pacjentów (grupa z leczeniem hipotensyjnym – ASCOT-BPLA), jak również oceniającym wpływ dołączenia 10 mg atorwastatyny w porównaniu do placebo w grupie 10 305 pacjentów (grupa z leczeniem hipolipemizującym – ASCOT-LLA) na częstość zakończonych i niezakończonych zgonem incydentów wieńcowych.

Skuteczność atorwastatyny w zapobieganiu incydentom wieńcowym zakończonym i niezakończonym zgonem oceniano w randomizowanym badaniu, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo (ASCOT-

LLA) z udziałem 10 305 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku 40-79 lat, którzy nie przebyli wcześniej zawału serca ani nie byli leczeni z powodu dławicy piersiowej oraz, u których stężenie cholesterolu całkowitego (TC, ang. *total cholesterol*) było nie większe niż 6,5 mmol/l (251 mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzono przynajmniej 3 spośród następujących czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: płeć męska, wiek (≥ 55 lat i 65 lat dla kobiet), palenie papierosów, cukrzyca, występowanie choroby niedokrwiennej serca w młodym wieku u krewnego pierwszego stopnia, wskaźnik $TC:HDL \geq 6$, choroba naczyń obwodowych, przerost lewej komory serca, uprzednie incydenty naczyniowo-mózgowe, określone nieprawidłowości w zapisie EKG, proteinuria i (lub) albuminuria.

Pacjenci otrzymywali leczenie przeciwnadciśnieniowe polegające na podaniu amlodypiny (5 do 10 mg) lub atenololu (50 do 100 mg). W celu dalszego obniżenia ciśnienia tętniczego (do wartości $< 140/90$ u pacjentów bez cukrzycy, $< 130/80$ u pacjentów z cukrzycą), osobom przyjmującym amlodypinę można było dodatkowo podawać peryndopryl (4 do 8 mg), a osobom leczonym atenololem – bendroflumetiazyd potasowy (1,25 do 2,5 mg). Leczenie trzeciego rzutu obejmowało w obu grupach podanie doksazosyny NEO (4 do 8 mg). W sumie 5168 osób otrzymywało atorwastatynę 10 mg na dobę (2584 osoby w grupie amlodypiny i 2584 osoby w grupie atenololu), podczas gdy grupa otrzymująca placebo liczyła 5137 pacjentów (2554 osoby w grupie amlodypiny i 2583 osoby w grupie atenololu).

Połączenie amlodypiny z atorwastatyną pozwoliło na istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego obejmującego zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca (CHD) oraz niezakończony zgonem zawał serca (MI):

- 53% zmniejszenie (95% przedział ufności 31–68%, $p < 0,0001$) w porównaniu z amlodypiną + placebo,
- 39% zmniejszenie (95% przedział ufności 8–59%, $p < 0,016$) w porównaniu z atenololem + atorwastatyną.

Cięśnienie tętnicze uległo znacznemu zmniejszeniu podczas leczenia według obu schematów, przy czym bardziej istotnie w przypadku terapii amlodypiną z atorwastatyną niż w przypadku jednoczesnego stosowania atenololu z atorwastatyną (odpowiednio -26,5/-15,6 mmHg w porównaniu do -24,7/-13,6 mmHg). Wartości p dla różnic między obiema grupami wynosiły 0,0036 (dla skurczowego ciśnienia tętniczego) oraz $< 0,0001$ (dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego).

Badanie ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*)

Randomizowane badanie kliniczne z podwójnie ślełą próbą o nazwie *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) przeprowadzono w celu porównania skuteczności amlodypiny lub lizynoprylu i chlortalidonu jako leków pierwszego rzutu w leczeniu chorych z łagodnym lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym.

W badaniu wzięło udział 33,357 pacjentów w wieku 55 lat i starszych z nadciśnieniem tętniczym, których poddano randomizacji i obserwowano przez średnio 4,9 lat. U pacjentów stwierdzono *co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca, w tym:* przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu (przed > 6 miesiącami przed włączeniem do badania) lub udokumentowane inne schorzenie sercowo-naczyniowe o podłożu miażdżycowym (sumarycznie 51,5%), cukrzycę typu 2 (36,1%), stężenie frakcji HDL cholesterolu < 35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory serca potwierdzony elektrokardiograficznie lub echokardiograficznie (20,9%), czynne palenie papierosów (21,9%).

Pierwszorzędowy punkt końcowy składał się z choroby niedokrwiennej serca zakończonej zgonem i zawału mięśnia sercowego niezakończonych zgonem. W grupie amlodypiny 11,3% pacjentów osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy w porównaniu do 11,5% w grupie chlortalidonu (RR równe 0,98 przy 95% CI [0,90-1,07], przy $p = 0,65$).

Wśród drugorzędowych punktów końcowych:

- odsetek zgonów z jakiegokolwiek przyczyny wynosił 17,3% w grupie chlortalidonu oraz 16,8% w grupie amlodypiny (amlodypina w porównaniu do chlortalidonu: RR równe 0,96, 95% CI [0,89-1,02], przy $p = 0,20$).

- częstość niewydolności serca (składowej złożonego punktu końcowego w zakresie układu sercowo-naczyniowego) była istotnie większa w grupie amlodypiny w porównaniu do grupy chlortalidonu (10,2% w porównaniu do 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52], $p < 0,001$).

Badanie nie wykazało przewagi żadnego z leków pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego. Analiza przeprowadzona po jego zakończeniu wykazała, że amlodypina zmniejszała ryzyko osiągnięcia pierwszorzędowego punktu końcowego (zgon z powodu choroby wieńcowej oraz zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem) oraz drugorzędowego punktu końcowego (zgon z jakiegokolwiek przyczyny) w podobnym zakresie, jak chlortalidon.

Badanie SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*)

W badaniu SPARCL oceniono wpływ atorwastatyny stosowanej w dawce 80 mg na dobę lub placebo na występowanie udaru u 4731 pacjentów bez choroby wieńcowej w wywiadzie, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności mózgu (TIA). 60% uczestników badania stanowili mężczyźni, w wieku 21–92 lat (średnia 63 lata), a wyjściowa średnia wartość stężenia LDL wynosiła 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Średnie stężenie LDL-C wynosiło 73 mg/dl (1,9 mmol/l) podczas leczenia atorwastatyną oraz 129 mg/dl (3,3 mmol/l) podczas otrzymywania placebo. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,9 roku.

Atorwastatyna w dawce 80 mg doprowadziła do obniżenia ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego, którym był zakończony lub niezakończony zgonem udar mózgu o 15%, (HR 0,85; 95% CI: 0,72-1,00; $p=0,05$ lub 0,84; 95% CI: 0,71–0,99; $p = 0,03$ po skorygowaniu wyników o czynniki wyjściowe) wobec placebo. Śmiertelność bez względu na przyczynę wyniosła 9,1% (216/2365) w przypadku atorwastatyny i 8,9% (211/2366) dla placebo.

Analiza *post hoc* wykazała, że atorwastatyna w dawce 80 mg — w porównaniu z placebo — zmniejszała częstość występowania udaru niedokrwienności mózgu (218/2365, czyli 9,2% wobec 274/2366, czyli 11,6%; $p = 0,01$) i zwiększała częstość występowania udaru krwotocznego mózgu (55/2365, czyli 2,3% wobec 33/2366, czyli 1,4%; $p = 0,02$).

Ryzyko udaru krwotocznego mózgu było większe u pacjentów, którzy zostali włączeni do badania po przebytych w przeszłości udarach krwotocznym mózgu (7/45 w grupie otrzymującej atorwastatynę i 2/48 w grupie placebo; HR 4,06; 95% CI: 0,84–19,57), natomiast ryzyko udaru niedokrwienności mózgu było w obu grupach podobne (3/45 w grupie otrzymującej atorwastatynę i 2/48 w grupie placebo); HR 1,64; 95% CI: 0,27–9,82).

Ryzyko udaru krwotocznego mózgu było większe u pacjentów, którzy zostali włączeni do badania po przebytych w przeszłości udarach lakunarnym (20/708 w grupie otrzymującej atorwastatynę i 4/701 w grupie placebo; HR 4,99; 95% CI: 1,71–14,61), przy czym u tych pacjentów ryzyko udaru niedokrwienności mózgu było obniżone (79/708 w grupie otrzymującej atorwastatynę i 102/701 w grupie placebo; HR 0,76; 95% CI: 0,57–1,02). Możliwe, że w ujęciu netto, ryzyko udaru mózgu jest zwiększone u pacjentów po przebytych w przeszłości udarach lakunarnym otrzymujących atorwastatynę w dawce 80 mg/dobę.

Śmiertelność bez względu na przyczynę wyniosła 15,6% (7/45) w przypadku atorwastatyny i 10,4% (5/48) w podgrupie pacjentów po przebytych w przeszłości udarach krwotocznym mózgu. Śmiertelność bez względu na przyczynę wyniosła 10,9% (77/708) w przypadku atorwastatyny i 9,1% (64/701) w przypadku placebo w podgrupie pacjentów po przebytych w przeszłości udarach lakunarnym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Informacje dotyczące produktu złożonego zawierającego amlodypinę i atorwastatynę

Po podaniu doustnym obserwowano dwa wyraźne szczyty stężenia składników leku w osoczu. Pierwszy z

nich, występujący po 1 do 2 godzin od podania, odzwierciedla stężenie atorwastatyny, podczas gdy drugi występujący po 6 do 12 godzin po podaniu –stężenie amlodypiny. Szybkość i stopień wchłaniania (biodostępność) amlodypiny i atorwastatyny zawartych w produkcie nie różnią się istotnie od ich dostępności biologicznej po jednoczesnym podaniu amlodypiny i atorwastatyny w oddzielnych tabletkach.

Dostępność biologiczna amlodypiny zawartej w produkcie złożonym z amlodypiny i atorwastatyny nie zmienia się pod wpływem uprzedniego spożycia posiłku. Mimo że posiłek zmniejsza szybkość i stopień wchłaniania atorwastatyny z produktu złożonego odpowiednio o około 32% i 11%, to po posiłku zmniejszenie stężenia leku w osoczu przebiega podobnie i nie ma wpływu na obniżenie stężenia frakcji LDL cholesterolu, co stwierdzono na podstawie pomiarów C_{max} i AUC (patrz poniżej).

Informacje dotyczące amlodypiny

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dawki terapeutycznej samej amlodypiny maksymalne stężenie w osoczu występuje między 6 a 12 godziną od przyjęcia. Bezwzględna dostępność biologiczna jest szacowana na 64 do 80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Na dostępność biologiczną amlodypiny nie ma wpływu uprzednie spożycie posiłku.

Dystrybucja

Badania *in vitro* wykazały, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym około 97,5% krążącego leku pozostaje w postaci związanej z białkami osocza.

Biotransformacja

Amlodypina w dużym zakresie (około 90%) ulega przemianie w wątrobie do nieczynnych metabolitów.

Wydalenie

Eliminacja amlodypiny z osocza przebiega dwufazowo, z końcowym okresem półtrwania w fazie eliminacji równym około 30 do 50 godzin. Stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiąganego po 7 do 8 dniach podawania. Wydzielaniu z moczem ulega 10% amlodypiny w postaci niezmienionej oraz 60% jej metabolitów.

Informacje dotyczące atorwastatyny

Wchłanianie

Atorwastatyna ulega szybkiemu wchłonięciu, maksymalne stężenie w osoczu osiąganego jest po 1 do 2 godzin. Stopień wchłaniania zwiększa się proporcjonalnie do wielkości dawki. Bezwzględna dostępność biologiczna atorwastatyny (w postaci niezmienionej) wynosi około 12%, a ogólnoustrojowa dostępna aktywność inhibitora reduktazy HMG-CoA wynosi około 30%. Mała dostępność ogólnoustrojowa leku jest wynikiem jego utraty poprzez śluzówkę przewodu pokarmowego oraz (lub) na skutek „efektu pierwszego przejścia przez wątrobę”. Pomimo zmniejszenia szybkości i stopnia wchłaniania atorwastatyny po jej podaniu wraz z posiłkiem o odpowiednio 25% i 9% (co stwierdzono na podstawie wartości C_{max} i AUC) zmniejszenie stężenia frakcji LDL cholesterolu jest podobne niezależnie od tego, czy jest ona przyjmowana podczas posiłków, czy niezależnie od nich. Stężenia atorwastatyny w osoczu są mniejsze (o około 30% w odniesieniu do C_{max} i AUC), jeśli jest ona podawana wieczorem w porównaniu do podawania w godzinach porannych. Niemniej jednak zmniejszenie stężenia frakcji LDL cholesterolu jest takie samo niezależnie od pory dnia, w której pacjent przyjmuje lek.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji atorwastatyny wynosi około 381 litrów. Atorwastatyna wiąże się w $\geq 95\%$ z białkami osocza.

Metabolizm

Atorwastatyna jest w znacznym stopniu metabolizowana do pochodnych orto- i para-hydroksylowych oraz

szeregu produktów beta-oksydacji. Siła hamowania reduktazy HMG-CoA przez metabolity orto- i para-hydroksylowe jest w warunkach *in vitro* równoważna sile działania atorwastatyny. Około 70% aktywności krążącego inhibitora reduktazy HMG-CoA można przypisać działaniu czynnych metabolitów atorwastatyny.

Wydalanie

Atorwastatyna i jej metabolity są eliminowane głównie z żółcią w wyniku przemian wątrobowych i (lub) pozawątrobowych. Produkt najprawdopodobniej nie podlega jednak w istotnym stopniu krążeniu jelitowo-wątrobowemu. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji atorwastatyny z osocza wynosi u ludzi około 14 godzin, lecz ze względu na udział czynnych metabolitów półokres aktywności inhibitora reduktazy HMG-CoA wynosi 20-30 godzin. Z moczem wydalane jest mniej niż 2% dawki atorwastatyny po jej podaniu doustnym.

Podawanie amlodypiny i atorwastatyny u szczególnych grup pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Stężenie maksymalne amlodypiny w osoczu jest osiągane w tym samym czasie zarówno u pacjentów starszych jak i młodszych. U osób w podeszłym wieku zaobserwowano tendencję do zmniejszania się klirensu amlodypiny z następowym zwiększeniem AUC i wydłużeniem okresu półtrwania w fazie eliminacji. Zwiększenie AUC i okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca były takie, jakich się spodziewano dla badanej grupy pacjentów.

Stężenie atorwastatyny w osoczu jest większe (C_{max} o około 40% oraz AUC o około 30%) u zdrowych osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat) niż u młodych dorosłych. Dane kliniczne wskazują na większy stopień zmniejszenia stężeń frakcji LDL cholesterolu po podaniu jakiegokolwiek dawki atorwastatyny pacjentom w podeszłym wieku, niż młodym dorosłym (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych danych o farmakokinetyce u pacjentów pediatrycznych.

Płeć

Stężenie atorwastatyny u kobiet jest inne niż u mężczyzn (C_{max} o około 20% większe, AUC o około 10% mniejsze). Różnice te nie mają znaczenia klinicznego i nie powodują istotnych klinicznie rozbieżności działania produktu na gospodarkę lipidową u mężczyzn i kobiet.

Niewydolność nerek

Niewydolność nerek nie wpływa w sposób istotny na farmakokinetykę amlodypiny. Amlodypina nie ulega dializie. Dlatego też u pacjentów z niewydolnością nerek można stosować zwykle zalecaną dawkę początkową.

W badaniach klinicznych z udziałem atorwastatyny nie wykazano wpływu choroby nerek na stężenie atorwastatyny w osoczu ani na jej skuteczność w zakresie obniżenia stężenia frakcji LDL cholesterolu, dlatego u pacjentów z niewydolnością nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby obserwuje się mniejszy klirens amlodypiny, oraz zwiększenie AUC o około 40-60%. Odpowiedź terapeutyczna na atorwastatynę pozostaje niezmienną u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, lecz ekspozycja na lek ulega znacznemu zwiększeniu. U pacjentów z przewlekłą alkoholową chorobą wątroby (stopień B w skali Child-Pugh) stężenie atorwastatyny w osoczu znacznie zwiększa się (C_{max} około 16-krotnie, AUC około 11-krotnie).

Polimorfizm SLCO1B1

W wychwytywaniu przez wątrobę wszystkich inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyny, uczestniczy transporter OATP1B1. U pacjentów z polimorfizmem SLCO1B1 istnieje ryzyko zwiększonego wpływu atorwastatyny na organizm, co może prowadzić do podwyższonego ryzyka wystąpienia

rabdomiolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm w genie kodującym OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) jest związany z 2,4-krotnie wyższą ekspozycją na atorwastatynę (AUC) niż u osób niebędących nosicielami tego wariantu genotypu (c.521TT). U takich pacjentów możliwe jest także wystąpienie genetycznie zmniejszonego wychwytu atorwastatyny przez wątrobę. Możliwy wpływ na skuteczność leku jest nieznan.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań innych niż kliniczne z udziałem produktu złożonego zawierającego amlodypinę i atorwastatynę. Dane przedkliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań nad bezpieczeństwem farmakologii, toksycznością dawek wielokrotnych, genotoksycznością lub działaniem rakotwórczym amlodypiny nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi. W badaniach nad toksycznym wpływem amlodypiny na reprodukcję stwierdzono wydłużenie czasu trwania porodu i zwiększenie umieralności okołoporodowej u szczurów.

Atorwastatyna nie wykazywała właściwości genotoksycznych (*in vitro i in vivo*) ani rakotwórczych u szczurów. Dwuletnie badanie prowadzone na myszach wykazało zwiększenie zachorowalności na gruczolaka wątrobowokomórkowego u osobników płci męskiej oraz na raka wątrobowokomórkowego u osobników płci żeńskiej w przypadku podawania maksymalnej dawki, w wyniku czego ekspozycja ogólnoustrojowa na lek była 6-11-krotnie większa od maksymalnej ekspozycji uzyskiwanej u ludzi [największa dawka, na podstawie AUC (0-24)]. Dane z badań na zwierzętach wskazują na to, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wywierać wpływ na rozwój zarodków lub płodów. Stwierdzono opóźnienie rozwoju potomstwa szczurów i zmniejszenie przeżywalności poporodowej w przypadku ekspozycji samic na atorwastatynę w dawkach powyżej 20 mg/kg mc./dobę (układowa ekspozycja kliniczna). Stężenie atorwastatyny i jej czynnych metabolitów w mleku szczura było w przybliżeniu równe stężeniu w osoczu samic. Atorwastatyna nie wpływała na płodność samców lub samic w dawkach odpowiednio do 175 i 225 mg/kg mc./dobę i nie wykazywała właściwości teratogennych.

Toksyczny wpływ na rozród

Badania wpływu na rozród przeprowadzone u szczurów i myszy wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach mniej więcej 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg masy ciała.

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg/dobę (w przeliczeniu na mg/m²powierzchni ciała, ośmiokrotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg) na płodność u szczurów (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parowaniem). W innym badaniu z udziałem szczurów, w którym samcom szczurów podawano amlodypinę w postaci bezyłanu w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi w przeliczeniu na mg/kg przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu jak również zmniejszenie gęstości nasienia i liczby dojrzałych spermatozoidów i komórek Sertoliego.

Rakotwórczość, mutageneza

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

W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym lekiem na poziomie genów ani chromosomów.

*Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Wapnia węglan
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza
Polisorbat 80
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka powlekająca:

Opadry II blue 85F205038:
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3000
Talk
Indygotyna, lak (E 132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań

Blistry po 28, 30, 90 i 100 tabletek powlekanych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22165

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 27.10.2014 r.

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

Październik 2016 r.