

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aston, 5 mg + 10 mg, tabletki powlekane
Aston, 10 mg + 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Aston, 5 mg + 10 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu) oraz 10 mg atorwastatyny (w postaci atorwastatyny wapniowej).
Aston, 10 mg + 10 mg: Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu) oraz 10 mg atorwastatyny (w postaci atorwastatyny wapniowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Aston, 5 mg + 10 mg: owalne, obustronnie wypukłe, białe lub prawie białe tabletki powlekane, o wymiarach 4,6 mm × 9,2 mm.

Aston, 10 mg + 10 mg: owalne, obustronnie wypukłe, z linią podziału po jednej stronie, jasnoniebieskie tabletki powlekane, o wymiarach 4,6 mm × 9,1 mm. Linia podziału na tabletki nie jest przeznaczona do przelamywania tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Aston przeznaczony jest do stosowania doustnego.

Dawkowanie

Zwykle stosowaną dawką początkową jest 5 mg + 10 mg, raz na dobę.

Jeśli u pacjenta stwierdzono potrzebę większej kontroli ciśnienia tętniczego, można zastosować dawkę 10 mg + 10 mg, raz na dobę.

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

Należy unikać połączenia produktu Aston z fibratami (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Pacjenci z niewydolnością nerek: Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u osób z zaburzoną czynnością nerek (patrz punkt 4.4 i punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby: Aston jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Aston u dzieci i młodzieży. Dlatego stosowanie produktu leczniczego Aston nie jest zalecane w tych populacjach.

Osoby w podeszłym wieku: Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi: W przypadku jednoczesnego podawania z cyklosporyną, dawka atorwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Dawkę produktu leczniczego można przyjmować o dowolnej porze dnia, z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Aston jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na dihydropirydyny*, substancje czynne amlodypinę oraz atorwastatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym, utrzymującym się zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy, przekraczającym 3-krotnie górną granicę normy
- w ciąży, podczas karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują odpowiednich metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6)
- stosujących jednocześnie itrakonazol, ketokonazol i telitromycynę (patrz punkt 4.5)
- z ciężkim niedociśnieniem
- ze wstrząs (w tym wstrząsem kardiogenym)
- ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (np. stenozą aortalną dużego stopnia)
- z hemodynamicznie niestabilną niewydolnością serca po ostrym zawale mięśnia sercowego.

* amlodypina jest blokerem kanału wapniowego, pochodną dihydropirydyny.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niewydolność serca: Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa III i IV wg NYHA), wykazano zwiększenie częstości obrzęku płuc u pacjentów leczonych amlodypiną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (patrz punkt 5.1). Antagonistów kanałów wapniowych, w tym amlodypinę, należy stosować ostrożnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, gdyż mogą one zwiększać ryzyko przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Działanie na wątrobę: Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać próby czynnościowe wątroby, a następnie okresowo, oraz u pacjentów w momencie wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych sugerujących uszkodzenie wątroby. W przypadku zwiększonej aktywności aminotransferaz należy monitorować ich aktywność do czasu ustąpienia nieprawidłowości.

W przypadku utrzymywania się zwiększonej aktywności AlAT lub AspAT, przekraczającej trzykrotnie górną granicę normy, należy przerwać leczenie.

Okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony a wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby; nie opracowano dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny.

Ze względu na zawartość atorwastatyny Aston należy ostrożnie stosować u pacjentów, którzy spożywają znaczne ilości alkoholu, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) chorobami wątroby w wywiadzie.

Działanie na mięśnie szkieletowe: Podobnie jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, atorwastatyna może działać na mięśnie szkieletowe powodując mialgię, zapalenie mięśni oraz miopatię, mogącą w rzadkich przypadkach prowadzić do rabdomiolizy, charakteryzującej się znacznie zwiększoną aktywnością fosfokinazy kreatynowej (CK) (> 10 razy powyżej górnej granicy normy), mioglobinemią i mioglobinurią, która może prowadzić do niewydolności nerek a w rzadkich przypadkach może spowodować zgon.

Regularna kontrola poziomu aktywności CK lub innych enzymów mięśniowych nie jest konieczna u pacjentów leczonych statynami i niezgłaszających żadnych dolegliwości. Zaleca się monitorowanie aktywności CK przed rozpoczęciem leczenia, podczas leczenia statynami u pacjentów, u których występują czynniki predysponujące do wystąpienia rabdomiolizy lub objawy ze strony układu mięśniowego (patrz poniżej).

Przed rozpoczęciem leczenia

Aston należy przepisywać ostrożnie pacjentom z czynnikami predysponującymi do rabdomiolizy. Poziom CK należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia statyną 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
- u osób w podeszłym wieku (>70 lat) konieczność wykonania takich badań należy rozważyć w zależności od występowania czynników ryzyka predysponujących do rabdomiolizy
- sytuacje, w których stężenie w osoczu może być zwiększone, np. interakcje (patrz punkt 4.5) oraz specjalne grupy pacjentów, w tym podgrupy genetyczne (patrz punkt 5.2).

W tych sytuacjach należy rozważyć ryzyko związane z leczeniem w stosunku do możliwych korzyści; zalecana jest obserwacja stanu klinicznego.

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

Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej

Nie należy oznaczać aktywności kinazy kreatynowej (CK) 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 znacznie zwiększona (> 5 razy powyżej górnej granicy normy), oznaczenie powinno zostać powtórzone po 5-7 dniach w celu potwierdzenia wyniku.

Podczas leczenia

- Pacjenci muszą zostać pouczeni, aby bezzwłocznie zgłaszali niewyjaśnione bóle mięśniowe, kurcze mięśni lub osłabienie, zwłaszcza jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka.
- Jeśli objawy te występują podczas leczenia produktem Aston, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli aktywność jest istotnie zwiększona (> 5 razy powyżej górnej granicy normy), leczenie należy przerwać.

- Jeśli dolegliwości mięśniowe są ciężkie i powodują dyskomfort w codziennym życiu, należy rozważyć zaprzestanie leczenia, nawet jeżeli zwiększenie aktywności CK nie przekracza pięciokrotnie górnej granicy normy.
- Jeśli objawy ustąpią i aktywność CK powróci do normy, można rozważyć powtórne wprowadzenie produktu leczniczego Aston w najmniejszej dawce, pod ścisłą kontrolą.
- Leczenie produktem leczniczym Aston musi być przerwane, jeśli wystąpi klinicznie znaczący wzrost aktywności CK (> 10 razy powyżej górnej granicy normy) lub w razie rozpoznania lub podejrzenia rabdomiolizy.

Amlodypina nie wpływa na wyniki badań laboratoryjnych.

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych

Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy statyn, ryzyko rabdomiolizy wzrasta gdy Aston stosowany jest jednocześnie z niektórymi produktami leczniczymi, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu jak silne inhibitory cytochromu CYP3A4 lub białek transportowych (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol oraz inhibitory proteazy wirusa HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir itp.). Ryzyko miopatii może się również zwiększać przy jednoczesnym stosowaniu gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, boceprewiru, erytromycyny, niacyny oraz ezetymibu. Jeśli to możliwe, należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia (niewywołującego interakcji) zamiast tych produktów leczniczych.

Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. *Immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami.

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

Nie wolno stosować produktu Aston jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo lub w okresie 7 dni po zakończeniu leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których podawanie ogólnoustrojowo kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie statynami należy przerwać na czas leczenia kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym niektórych zakończonych zgonem) wśród pacjentów leczonych równocześnie kwasem fusydowym i statynami (patrz punkt 4.5). Pacjenta należy poinformować, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów w postaci osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni, niezwłocznie zgłosił się do lekarza.

Leczenie statynami można wznowić po upływie siedmiu dni od podania ostatniej dawki kwasu fusydowego.

W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest podawanie ogólnoustrojowe kwasu fusydowego przez dłuższy czas, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie produktu Aston i kwasu fusydowego należy rozważyć wyłącznie indywidualnie dla każdego pacjenta i pod ścisłym nadzorem lekarza.

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

W analizie *post hoc* podtypów udaru mózgu u pacjentów bez choroby wieńcowej, u których niedawno miał miejsce udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienności, stwierdzono większą częstość występowania udaru krwotocznego mózgu wśród pacjentów rozpoczynających leczenie atorwastatyną w dawce 80 mg niż w grupie placebo. Zwiększone ryzyko zaobserwowano szczególnie na początku badania u pacjentów, u których w przeszłości występował udar krwotoczny mózgu lub udar lakunarny. U pacjentów po przebytych udarach krwotocznym mózgu lub udarach lakunarnym nie ma pewności co do stosunku zagrożeń do korzyści w przypadku stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg, w związku z czym przed rozpoczęciem leczenia należy uważnie rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego mózgu (patrz punkt 5.1).

Śródmiąższowa choroba płuc

Zgłaszano pojedyncze przypadki wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc związanej ze stosowaniem niektórych statyn, zwłaszcza w czasie długotrwałej terapii (patrz punkt 4.8). Może się to objawiać: dusznością, nieproduktywnym kaszlem i pogorszeniem ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). Jeśli istnieje podejrzenie, że u pacjenta rozwinęła się śródmiąższowa choroba płuc, leczenie statynami należy przerwać.

Cukrzyca

Niektóre dowody wskazują, że statyny jako klasa zwiększają stężenie glukozy we krwi, i u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy mogą powodować hiperglikemię, nawet przy prawidłowym postępowaniu. Zmniejszenie przez statyny zagrożenia związanego z układem krążenia przeważa jednak nad opisanym ryzykiem, dlatego nie powinno ono być podstawą do przerywania leczenia statynami. Pacjenci z wysokim ryzykiem (stężenie glukozy na czczo 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększenie stężenia triglicerydów, nadciśnienie tętnicze) powinni być poddawani 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

Wyniki badania interakcji pomiędzy 10 mg amlodypiny a 80 mg atorwastatyny u zdrowych ochotników wykazały, 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 obecności amlodypiny.

Nie prowadzono badań interakcji produktu złożonego zawierającego amlodypinę i atorwastatynę z innymi produktami leczniczymi, lecz dostępne są wyniki badań oceniających interakcje poszczególnych składników produktu - amlodypiny i atorwastatyny jak opisano poniżej:

Interakcje dotyczące amlodypiny

Leki nie zalecane do jednoczesnego stosowania

Dantrolen (we wlewie): u zwierząt po podaniu werapamilu i dożylnie dantrolenu obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową powiązaną z hiperkaliemią. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów kanału wapniowego takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą oraz podczas leczenia hipertermii złośliwej.

W związku z tym należy unikać jednoczesnego stosowania amlodypiny z dantrolem (patrz punkt 4.4).

Należy zachować szczególną ostrożność stosując jednocześnie

Baklofen: nasila działanie przeciwnadciśnieniowe. Należy monitorować ciśnienie tętnicze i w razie konieczności dostosować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego.

Inhibitory CYP3A4: Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy takie jak erytromycyna czy klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie ekspozycji na amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian w farmakokinetyce może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Konieczne może być monitorowanie stanu klinicznego oraz dostosowanie 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.

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

Nie zaleca się przyjmowania amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym, gdyż u niektórych pacjentów może zwiększyć się jej biodostępność, czego skutkiem może być nasilone działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi.

Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Działanie amlodypiny obniżające ciśnienie tętnicze nasila działanie innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

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

Należy rozważyć jednoczesne stosowanie następujących leków

Alfa-1-adrenolityki, stosowane w urologii (prazosyna, alfuzosyna, doksazosyna, tamsulozyna, terazosyna): nasilają działanie hipotensyjne. Ryzyko ciężkiego niedociśnienia ortostatycznego.

Amifostyna: nasila działanie hipotensyjne oraz dodatkowo działania niepożądane.

Leki przeciwdepresyjne zawierające imipraminę, neuroleptyki: wykazują działanie przeciwnadciśnieniowe i zwiększają ryzyko niedociśnienia ortostatycznego (działanie addycyjne).

Beta-adrenolityki stosowane w niewydolności serca (bisoprolol, karwedylol, metoprolol): stwarzają 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 beta-adrenolityków). Leczenie beta-adrenolitykiem może zmniejszyć odruchową reakcję układu współczulnego będącą odpowiedzią na zaburzenia hemodynamiczne.

Kortykosteroidy, tetrakozaktyd: zmniejszają działanie przeciwnadciśnieniowe (retencja wody i sodu na skutek działania kortykosteroidów).

Inne leki przeciwnadciśnieniowe: jednoczesne podawanie amlodypiny z innym lekiem przeciwnadciśnieniowym (beta-adrenolityk, antagonistą receptora dla angiotensyny II, lek moczopędny, inhibitor ACE) może zwiększyć działanie hipotensyjne amlodypiny. Leczenie trójazotanami, azotanami lub innymi lekami rozszerzającymi naczynia powinno być rozważane ze szczególną ostrożnością.

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

Cyklosporyna: Nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy cyklosporyną i amlodypiną u zdrowych ochotników lub jakiegokolwiek innej populacji, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których zaobserwowano zmienne zwiększenie stężenia cyklosporyny (przedział 0% - 40%). U pacjentów po przeszczepieniu nerki, stosujących amlodypinę, należy rozważyć monitorowanie stężenia cyklosporyny, a w razie konieczności zmniejszyć jej dawkę.

Takrolimus: 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.

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

Wpływ jednocześnie stosowanych leków na atorwastatynę

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P4503A4 (CYP3A4) i jest substratem transportera białek, np.: transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są inhibitorami CYP3A4 lub transporterami białek, 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, takimi jak 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, należy 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, itp.). Jeżeli 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). Podczas stosowania erytromycyny w skojarzeniu ze statynami obserwowano zwiększone ryzyko miopatii. Nie przeprowadzono badania interakcji oceniających 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 też powinno się 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 P4503A (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 P4503A i zahamowanie aktywności transportera OATP1B1 w hepatocytach), zaleca się podawanie atorwastatyny z ryfampicyną dokładnie w tym samym czasie, 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 transportera białek

Inhibitory transportera białek (np. cyklosporyna) mogą zwiększać ogólnoustrojowe działanie atorwastatyny (patrz Tabela 1). Wpływ hamowania wątrobowych transporterów wychwyty na stężenie atorwastatyny w hepatocytach nie jest znany. W przypadku gdy nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, zaleca się zmniejszenie dawki i monitorowanie kliniczne skuteczności (patrz Tabela 1).

Gemfibrozyl/pochodne kwasu fibrynowego

Stosowanie fibratów w monoterapii sporadycznie wiąże się z wystąpieniem działań niepożądanych ze strony mięśni, w tym z rabdomiolizą. Ryzyko to może być zwiększone 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 ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony mięśni, w tym z rabdomiolizą. Ryzyko to może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu i atorwastatyny. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu 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 gdy podawano każdy z nich osobno.

Kwas fusydowy

Ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy, może być zwiększone podczas jednoczesnego podawania ogólnoustrojowo kwasu fusydowego ze statynami. Mechanizm leżący u podłoża tej interakcji (niezależnie od tego, czy ma ona charakter farmakodynamiczny czy farmakokinetyczny, czy zarówno farmakodynamiczny, jak i farmakokinetyczny) jest jeszcze nieznany. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym zakończonych zgonem) wśród pacjentów leczonych takim połączeniem. U pacjentów, u których podawanie kwasu fusydowego ogólnoustrojowo uważa się za konieczne, leczenie atorwastatyną należy przerwać na czas leczenia kwasem fusydowym (patrz także punkt 4.4).

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 nieznacznie zwiększyło się. Pacjentów przyjmujących digoksynę należy właściwie monitorować.

Doustne środki antykoncepcyjne

Jednoczesne podawanie atorwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych zwiększa stężenie noretynodronu i etynyloestradiolu w osoczu.

Warfaryna

W badaniach klinicznych u 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 rzadkie przypadki klinicznie znaczących interakcji ze środkami przeciwzakrzepowymi, czas protrombinowy należy oznaczyć przed zastosowaniem atorwastatyny u pacjentów stosujących leki przeciwzakrzepowe pochodne kumaryny i odpowiednio często podczas leczenia początkowego, aby upewnić się, że czas protrombinowy nie ulega znaczącej zmianie. Po potwierdzeniu ustabilizowania wartości czasu protrombinowego, może on być kontrolowany w odstępach czasowych zazwyczaj zalecanych pacjentom stosującym przeciwzakrzepowe leki pochodne kumaryny. Jeśli dawka atorwastatyny zostanie zmieniona lub jej stosowanie przerwane, całą

procedurę należy powtórzyć. Stosowanie atorwastatyny u pacjentów nieprzyjmujących środków przeciwzakrzepowych nie jest związane z wystąpieniem krwotoków lub ze zmianą czasu protrombinowego.

Tabela 1: Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na farmakokinetykę atorwastatyny

Jednocześnie stosowany produkt leczniczy i sposób 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 - krotna	Jeśli jednoczesne stosowanie atorwastatyny jest konieczne, nie należy przekraczać 10 mg atorwastatyny na dobę. Zaleca się kliniczne monitorowanie takich pacjentów.
Cyklosporyna 5,2 mg/kg mc./dzień, stabilna dawka	10 mg OD przez 28 dni	↑ 8,7 - krotna	
Lopinawir 400 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	20 mg OD przez 4 dni	↑ 5,9 - krotna	Brak specjalnych zaleceń. Aston zawiera 10 mg atorwastatyny.
Klarytromycyna 500 mg BID, 9 dni	80 mg OD przez 8 dni	↑ 4,4 - krotna	
Sakwinawir 400 mg BID/ Rytonawir (300 mg BID od 5-7 dnia, zwiększona do 400 mg BID 8 dnia), 5-18 dni, 30 min po podaniu atorwastatyny	40 mg OD przez 4 dni	↑ 3,9 - krotna	Brak specjalnych zaleceń. Aston zawiera 10 mg atorwastatyny.
Darunawir 300 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 9 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 3,3 - krotna	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	↑ 3,3 - krotna	
Fosamprenawir 700 mg BID/ Ritonawir 100 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 2,5 - krotna	
Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	↑ 2,3 - krotna	
Nelfinawir 1250 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 28 dni	↑ 1,7 - krotna [^]	
Sok grejpfrutowy, 240 ml OD*	40 mg, SD	↑ 37%	Jednoczesne spożywanie dużych ilości soku grejpfrutowego i przyjmowanie atorwastatyny nie jest zalecane.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg, SD	↑ 51%	Po rozpoczęciu leczenia diltiazemem lub dostosowaniu jego dawki, zalecane jest odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjenta.
Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	10 mg, SD	↑ 33% [^]	Zalecane jest 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 tygodnie	↓ 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	10 mg przez 3 dni	↓ 41%	Brak specjalnych zaleceń.
Ryfampicyna 600 mg OD, 7 dni (jednoczesne stosowanie)	40 mg SD	↑ 30%	W przypadku, gdy nie można uniknąć skojarzonego 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%	Zalecana jest mniejsza początkowa dawka i monitorowanie kliniczne pacjentów.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg SD	↑ 3%	Zalecana jest mniejsza początkowa dawka i monitorowanie kliniczne pacjentów.
Boceprewir 800 mg TID, 7 dni	40 mg SD	↑ 2,3-krotnie	Zalecana jest mniejsza początkowa dawka i monitorowanie kliniczne pacjentów. Podczas jednoczesnego stosowania z boceprewirem dawka atorwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę.

& 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 wyrażone jako % zmiany przedstawiają procentowe 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 stężenia w osoczu produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A4. Spożycie jednej 240 ml szklanki soku grejpsfrutowego także powodowało obniżenie AUC aktywnego ortohydroksylogowego metabolitu o 20,4%. Duże ilości soku grejpsfrutowego (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

Wzrost przedstawiony jest jako „↑”, spadek 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 jednocześnie stosowanych produktów leczniczych

Atorwastatyna i schemat dawkowania	Produkt leczniczy stosowany jednocześnie
------------------------------------	--

	Produkt leczniczy/dawka (mg)	Zmiana AUC ^{&}	Zalecenie 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	Doustne środki antykoncepcyjne 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 wyrażone jako % zmiany przedstawiają procentowe różnice względem samej atorwastatyny (np. 0% = brak zmiany).

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

Wzrost przedstawiono jako „↑”, spadek jako „↓”

OD = raz na dobę; SD = dawka jednorazowa

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Aston jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży oraz w okresie karmienia piersią.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym podczas leczenia muszą stosować odpowiednie metody zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.3).

Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych z atorwastatyną z udziałem kobiet w ciąży. Odnotowano 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 miewalonianu, który jest prekursorem biosyntezy cholesterolu. Miażdżyca 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.

Z tego powodu Aston nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży i kobiet, które próbują zajść w ciążę lub podejrzewają, że są w ciąży. Leczenie produktem leczniczym Aston należy wstrzymać na czas trwania ciąży lub do momentu ustalenia, że kobieta nie jest w ciąży (patrz punkt 4.3).

Jeśli podczas leczenia u kobiety zostanie stwierdzona ciąża, należy niezwłocznie odstawić produkt leczniczy Aston.

Karmienie piersią

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznan.

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

Płodność

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

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami kanałów wapniowych zaobserwowano odwracalne 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).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wykonywano badań odnośnie wpływu połączenia amlodypiny i atorwastatyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Atorwastatyna zawarta w produkcie leczniczym Aston wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

W oparciu jednak o farmakodynamiczne właściwości amlodypiny, która wchodzi w skład produktu leczniczego Aston, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy, bólu głowy, zmęczenia lub nudności podczas obsługiwanie maszyn i prowadzenia pojazdów (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania produktu złożonego zawierającego amlodypinę i atorwastatynę oceniano w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, przeprowadzonych z podwójnie ślełą próbą, obejmujących 1 092 pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii.

W badaniach klinicznych produktu zawierającego amlodypinę i atorwastatynę 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 zdarzeń niepożądanych poniżej).

W kontrolowanych badaniach klinicznych odsetek pacjentów, którzy przerwali 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 charakterystyczne dla samej amlodypiny oraz samej atorwastatyny zamieszczone w poniższej tabeli zostały zestawione według klasyfikacji oraz częstości MedDRA:

Bardzo często: $\geq 1/10$, często: $\geq 1/100$ i $< 1/10$, niezbyt często: $\geq 1/1000$ i $< 1/100$, rzadko: $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$, bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$, nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja Układów i Narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość	
		Amlodypina	Atorwastatyna
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	-	często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia	bardzo rzadko	-
	Trombocytopenia	bardzo rzadko	rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	bardzo rzadko	często
	Anafilaksja	-	bardzo rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia	-	niezbyt często
	Hiperglikemia*	bardzo rzadko	często
	Zwiększenie masy ciała	niezbyt często	niezbyt często
	Zmniejszenie masy ciała	niezbyt często	-
Zaburzenia	Jadłowstręt	-	niezbyt często
	Bezsenna	niezbyt często	niezbyt często

psychiczne	Zmiany nastroju (w tym lęk)	niezbyt często	-
	Koszmary senne	-	niezbyt często
	Depresja	niezbyt często	nieznana
	Dezorientacja	rzadko	-
Zaburzenia układu nerwowego	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 oka	Niewyraźne widzenie	-
Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)		niezbyt często	rzadko
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	niezbyt często	niezbyt często
	Utrata słuchu	-	bardzo rzadko
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	często	-
	Dławica piersiowa	rzadko	-
	Zawał serca	bardzo rzadko	-
	Arytmia (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	bardzo rzadko	-
Zaburzenia naczyń	Uderzenia gorąca	często	-
	Niedociśnienie tętnicze	niezbyt często	-
	Zapalenie naczyń	bardzo rzadko	-
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból gardła i krtani	-	często
	Krwawienie z nosa	-	często
	Duszność	niezbyt często	-
	Zapalenie błony śluzowej nosa	niezbyt często	-
	Kaszel	bardzo rzadko	-
	Śródmiąższowa choroba płuc, szczególnie podczas długiej terapii	-	nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	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
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby	bardzo rzadko	niezbyt często
	Cholestaza	-	rzadko
	Niewydolność wątroby	-	bardzo rzadko

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Żółtaczka	bardzo rzadko	-
	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
Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	nieznana	rzadko	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Obrzęk stawów (w tym obrzęk kostek)	często	często
	Bóle stawów, bóle mięśni (patrz punkt 4.4)	niezbyt często	często
	Kurcze mięśni, spazmy	niezbyt często	często
	Bóle pleców	niezbyt często	często
	Bóle 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, w rzadkich przypadkach powikłane zerwaniem	-	rzadko
	Immuno zależna miopatia martwicza (patrz punkt 4.4)	-	nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia mikcji, nokturia, częste oddawanie moczu	niezbyt często	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Impotencja	niezbyt często	niezbyt często
	Ginekomastia	niezbyt często	bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Obrzęki	często	niezbyt często
	Obrzęki obwodowe	-	niezbyt często
	Zmęczenie	często	niezbyt często
	Ból w klatce piersiowej	niezbyt często	niezbyt często
	Oslabienie	niezbyt często	niezbyt często
	Ból	niezbyt często	-
	Złe samopoczucie	niezbyt często	niezbyt często
	Gorączka	-	niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy	bardzo rzadko	często

	asparaginianowej (zwykle z powodu cholestazy)		
	Zwiększenie aktywności CK we krwi (patrz punkt 4.4)	-	często
	Obecność białych krwinek w moczu	-	niezbyt często

* Podczas stosowania niektórych statyn zaobserwowano wystąpienie cukrzycy: częstość będzie zależna od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI >30 kg/m², 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma danych na temat przedawkowania produktu leczniczego Aston u ludzi.

Amlodypina

Dane o zamierzonym przedawkowaniu amlodypiny u ludzi są ograniczone. Znaczne przedawkowanie może skutkować nadmiernym rozszerzeniem naczyń obwodowych i prawdopodobnym wystąpieniem odruchowej tachykardii. Zgłaszano znaczne i prawdopodobnie przedłużające się niedociśnienie układowe, mogące prowadzić do wstrząsu ze skutkiem śmiertelnym. Każde niedociśnienie tętnicze spowodowane przedawkowaniem amlodypiny jest wskazaniem do obserwacji na oddziale kardiologicznej intensywnej opieki medycznej. W przywróceniu napięcia ścian naczyń oraz prawidłowego ciśnienia tętniczego może być pomocny lek zwężający naczynia. Ponieważ amlodypina w znacznej części wiąże się z białkami, dializa najprawdopodobniej nie przyniesie spodziewanych korzyści.

Atorwastatyna

Nie ma specyficznego leczenia po przedawkowaniu atorwastatyny. 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 silne wiązanie atorwastatyny z białkami osocza nie należy się spodziewać, że hemodializa zwiększa w sposób istotny jej klirens.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Aston wykazuje podwójny mechanizm działania: działanie amlodypiny jako dihydropirydynowego antagonisty kanału wapniowego (antagonista jonów wapnia lub bloker wolnych kanałów

wapniowych) oraz działanie atorwastatyny – inhibitora reduktazy HMG-CoA. Amlodypina zawarta w produkcie leczniczym Aston blokuje napływ jonów wapnia przez błonę komórkową do komórek mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych oraz mięśnia sercowego. Natomiast atorwastatyna, będąca drugim składnikiem produktu Aston 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 zawierającego amlodypinę z atorwastatyną w porównaniu do atorwastatyny stosowanej w monoterapii.

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 (śmiertelnym i nie prowadzącym do zgonu) oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo badaniu (ASCOT_LLA) u 10 305 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku 40-79 lat, którzy nie przeżyli 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 uprzednio zdefiniowanych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: płeć męska, wiek (≥ 55 lat), palenie papierosów, cukrzyca, występowanie choroby niedokrwiennej serca w młodym wieku u krewnego pierwszego stopnia, wskaźnik TC:HDL ≥ 6 , choroba naczyń obwodowych, przerost lewej komory serca, uprzednie incydenty naczyniowo-mózgowe, określone nieprawidłowości w zapisie EKG, proteinuria/albuminuria.

Pacjenci otrzymywali leczenie przeciwnadciśnieniowe polegające na podaniu amlodypiny (5-10 mg) lub atenololu (50-100 mg). W celu dalszego obniżenia ciśnienia tętniczego (do wartości $< 140/90$ mmHg u pacjentów bez cukrzycy, $< 130/80$ mmHg u pacjentów z cukrzycą), osobom przyjmującym amlodypinę można było dodatkowo podawać peryndopryl (4-8 mg), a osobom leczonym atenololem – bendroflumetiazyd potasowy (1,25-2,5 mg). Leczenie trzeciego rzutu obejmowało w obu grupach podanie doksazosyny w postaci o powolnym uwalnianiu (GITS) w dawce 4-8 mg. Grupa leczona atorwastatyną liczyła 5 168 pacjentów (2 584 osoby otrzymywały amlodypinę, a 2 584 osoby atenolol), podczas gdy grupa otrzymująca placebo liczyła 5 137 pacjentów (2 554 osoby leczone były amlodypiną, a 2 583 osoby – atenololem).

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

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

Ciśnienie tętnicze znacznie zmniejszyło się podczas leczenia według obu schematów, przy czym bardziej istotnie w przypadku terapii opartej na amlodypinie i atorwastatynie 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*)

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

W badaniu poddano randomizacji i obserwowano średnio przez 4,9 roku grupę 33 357 pacjentów w wieku 55 lat lub starszych. U pacjentów stwierdzono co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca, taki jak: przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu (przed > 6 miesiącami przed włączeniem do badania) lub udokumentowane inne schorzenie sercowo-naczyniowe o podłożu miażdżycowym (łącznie 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%).

Pierwotnym punktem końcowym badania był łącznie oceniany zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem. W grupie amlodypiny 11,3% pacjentów osiągnęło pierwotny 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). W zakresie 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 produktów leczniczych pod względem pierwotnego punktu końcowego. Analiza przeprowadzona po jego zakończeniu wykazała, że amlodypina zmniejszała ryzyko osiągnięcia pierwotnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem) oraz wtórnego punktu końcowego (zgon z jakiegokolwiek przyczyny) w podobnym zakresie, jak chlortalidon.

W badaniu SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) oceniano wpływ codziennego stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg wobec placebo u 4 731 pacjentów bez choroby wieńcowej w wywiadzie, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności. 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 leczenia placebo. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,9 roku.

Atorwastatyna w dawce 80 mg doprowadziła do obniżenia ryzyka wystąpienia głównego 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% (216/2 365) w przypadku atorwastatyny i 8,9% (211/2 366) w przypadku placebo.

Analiza *post hoc* wykazała, że atorwastatyna w dawce 80 mg - w porównaniu z placebo - zmniejszała częstość występowania udaru niedokrwiennego mózgu (218/2 365, czyli 9,2% wobec 274/2 366, czyli 11,6%; p = 0,01) i zwiększała częstość występowania udaru krwotocznego mózgu (55/2 365, czyli 2,3% wobec 33/2 366, 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 niedokrwiennego 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 niedokrwiennego mózgu było podobne (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 w porównaniu do 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 połączenia amlodypiny z atorwastatyną

Po podaniu doustnym obserwowano dwa wyraźne szczyty stężenia w osoczu. Pierwszy z nich, występujący po 1-2 godzinach od podania, odzwierciedla stężenie atorwastatyny, podczas gdy drugi (po 6-12 godzinach po podaniu) – amlodypiny. Współczynnik i stopień wchłaniania (dostępność biologiczna) amlodypiny i atorwastatyny z 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 zawierającym amlodypinę i atorwastatynę nie zmienia się pod wpływem uprzedniego spożycia posiłku. Mimo że posiłek zmniejsza współczynnik i stopień wchłaniania atorwastatyny z produktu złożonego zawierającego amlodypinę i atorwastatynę odpowiednio o około 32% i 11%, to po posiłku zmniejszenie stężenia atorwastatyny 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 6-12 godziną od przyjęcia. Bezwzględna dostępność biologiczna jest szacowana na 64-80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg mc. Na dostępność biologiczną amlodypiny nie ma wpływu uprzednie spożycie posiłku.

Dystrybucja

Badania *in vitro* wykazały, że u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym około 97,5% krążącej amlodypiny jest związana z białkami osocza.

Metabolizm

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

Eliminacja

Eliminacja amlodypiny z osocza przebiega dwufazowo, z okresem półtrwania w fazie eliminacji równym około 30-50 godzin. Stan stacjonarny jest osiągany po 7-8 dniach podawania. 10% amlodypiny w postaci niezmienionej oraz 60% w postaci jej metabolitów jest wydzielanych z moczem.

Informacje dotyczące atorwastatyny

Wchłanianie

Atorwastatyna ulega szybkiemu wchłonięciu; maksymalne stężenie w osoczu osiąga po 1-2 godzinach. Stopień wchłaniania zwiększa się proporcjonalnie z dawką. Bezwzględna dostępność biologiczna atorwastatyny (w postaci niezmienionej) wynosi około 12%, a ogólnoustrojowa dostępna aktywność inhibitora reduktazy HMG-CoA wynosi około 30%. Mała dostępność ogólnoustrojowa atorwastatyny jest wynikiem jej utraty poprzez śluzówkę przewodu pokarmowego i (lub) na skutek

„efektu pierwszego przejścia” przez wątrobę. Pomimo zmniejszenia współczynnika 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. 95% atorwastatyny wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Atorwastatyna jest w znacznym stopniu metabolizowana do pochodnych o- i p-hydroksylowych oraz szeregu produktów beta-oksydacji. Hamowanie reduktazy HMG-CoA przez metabolity o- i p-hydroksylowe jest w warunkach *in vitro* równoważne działaniu atorwastatyny. Około 70% aktywności krążącego inhibitora reduktazy HMG-CoA jest skutkiem działania czynnych metabolitów atorwastatyny.

Eliminacja Atorwastatyna i jej metabolity podlegają przemianom wątrobowym i (lub) pozawątrobowym, po czym są eliminowane głównie z żółcią. Atorwastatyna 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 około 20-30 godzin. Po podaniu doustnym, mniej niż 2% dawki atorwastatyny wydalane jest z moczem.

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. Wzrost AUC i okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca były takie, jakich się spodziewano dla badanej grupy wiekowej pacjentów.

Stężenia atorwastatyny w osoczu są 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. Brak jest dostępnych danych o farmakokinetyce produktu leczniczego u dzieci i młodzieży.

Płeć. Stężenie atorwastatyny u kobiet jest inne niż u mężczyzn (C_{max} o około 20% większe, AUC o około 10% mniejsze). Powyższe różnice nie mają znaczenia klinicznego i nie powodują istotnych klinicznie rozbieżności działania produktu leczniczego 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 nie wykazano wpływu chorób 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, co skutkuje zwiększeniem 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, bierze udział transporter OATP1B1. U pacjentów z polimorfizmem SLCO1B1 występuje ryzyko zwiększonego wpływu atorwastatyny na organizm, co może prowadzić do podwyższonego ryzyka rhabdomiolizy (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 upośledzonego wychwytu atorwastatyny przez wątrobę. Możliwy wpływ na skuteczność jest nieznan.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań innych niż kliniczne nad produktem złożonym zawierającym amlodypinę i atorwastatynę.

Dane przedkliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań nad bezpieczeństwem, farmakologią, toksycznością dawek wielokrotnych, genotoksycznością lub działaniem rakotwórczym 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 produkt leczniczy była 6-11-krotnie większa od maksymalnej ekspozycji uzyskiwanej u ludzi [największa dawka, w oparciu o 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 reprodukcję

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

Zaburzenia płodności

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny na płodność podawanej szczurom (samcom przez 64 dni, a samicom przez 14 dni przed kryciem) w dawkach do 10 mg/kg mc./dobę (8-krotnie* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg w przeliczeniu na mg/m² powierzchni ciała). 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 spermatyd i komórek Sertoliego.

Działanie rakotwórcze, 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 mc./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

Skrobia żelowana

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu węglan

Polisorbat 80

Hydroksypropyloceluloza

Kroskarmeloza sodowa

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka

Aston, 5 mg + 10 mg

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol

Talk

Aston, 10 mg + 10 mg

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol

Talk

Indygotyna, lak (E132)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/OPA/Aluminium/PVC pakowane w tekturowe pudełka zawierające po 30 tabletek powlekanych.

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aston, 5 mg + 10 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 22173

Aston, 10 mg + 10 mg, tabletki powlekane
Pozwolenie nr 22174

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.11.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.04.2018 r.