

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atordapin, 5 mg + 10 mg, tabletki powlekane
Atordapin, 10 mg + 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu) i 10 mg atorwastatyny (w postaci trójwodnej soli wapniowej atorwastatyny).
Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu) i 10 mg atorwastatyny (w postaci trójwodnej soli wapniowej atorwastatyny).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Atordapin, 5 mg + 10 mg, tabletki powlekane są białe, okrągłe, obustronnie wypukłe ze ściętymi brzegami. Średnica tabletki: około 6 mm.

Atordapin 10 mg + 10 mg, tabletki powlekane są niebieskie, okrągłe, obustronnie wypukłe ze ściętymi brzegami. Średnica tabletki: około 6 mm.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Atordapin 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 skojarzone stosowanie amlodypiny i atorwastatyny w małej dawce zostanie uznane za właściwe zgodnie z aktualnymi wytycznymi terapeutycznymi (patrz punkt 5.1).

Atordapin 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 5 mg + 10 mg, raz na dobę.

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

Lek można zażywać o dowolnej porze dnia, podczas posiłku lub niezależnie od jedzenia.

Atordapin 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.

Stosowanie u osób w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

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

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

W przypadku jednoczesnego podawania z cyklosporyną, dawka atorwastatyny nie powinna przekraczać 10 mg (patrz punkt 4.5 „Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji”).

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

Nie zaleca się stosowania atorwastatyny u pacjentów przyjmujących letermowir jednocześnie z cyklosporyną (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności u dzieci i młodzieży.

Stosowanie produktu Atordapin nie jest więc zalecane w tych grupach pacjentów.

Sposób podawania

Atordapin przeznaczony jest do stosowania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Atordapin jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na leki z grupy dihydropirydyn*, substancje czynne: amlodypinę lub 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 trzykrotnie górną granicę normy;
- w okresie ciąży, podczas karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6);
- przyjmujących jednocześnie itrakonazol, ketokonazol i telitromycynę (patrz punkt 4.5);
- z nasilonym niedociśnieniem;
- ze wstrząsem (w tym wstrząsem kardiogennym);
- ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (np. stenoza aortalna dużego stopnia);
- z hemodynamicznie niestabilną niewydolnością serca po przebyciu ostrego zawału serca;
- otrzymujących leki przeciwwirusowe, stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające glekaprewir z pibrentaswirem.

* 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

Czynność wątroby należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia, okresowo podczas terapii 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 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 produkt Atordapin należy ostrożnie stosować u pacjentów nadużywających alkoholu, 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 postępować do rabdomiolizy. Rabdomioliza 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 niekiedy nawet do śmierci.

Regularna kontrola aktywności CK lub innych enzymów wskaźnikowych uszkodzenia mięśni 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).

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

Przed rozpoczęciem leczenia

Atordapin należy przepisywać ostrożnie pacjentom predysponowanym do wystąpienia rabdomiolizy. Aktywność CK należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia statyną u pacjentów:

- z zaburzoną czynnością nerek,
- z niedoczynnością tarczycy,
- z dziedzicznymi chorobami mięśni w wywiadzie (również rodzinnym),
- u których doszło do wystąpienia objawów uszkodzenia mięśni po podaniu statyny lub fibratu w przeszłości,
- z chorobą wątroby w wywiadzie i (lub) osób spożywających duże ilości alkoholu,
- u osób w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) konieczność wykonania takich badań powinna być rozpatrywana w kontekście innych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia rabdomiolizy,
- w sytuacjach, 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 opisanych sytuacjach należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związanego z leczeniem. Zaleca się ponadto regularną kontrolę stanu klinicznego pacjenta.

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

Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej

Oznaczenia aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy dokonywać bezpośrednio po intensywnym wysiłku fizycznym lub w przypadku współistnienia jakichkolwiek innych czynników, które mogłyby stanowić przyczynę zwiększenia aktywności i tym samym zaburzyć interpretację otrzymanego wyniku. 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, by bezzwłocznie zgłaszali fakt wystąpienia niewyjaśnionych bólów mięśniowych, bolesnych skurczów mięśni lub osłabienia siły mięśniowej, zwłaszcza, jeśli objawom tym towarzyszy złe samopoczucie lub gorączka.
- W przypadku wystąpienia powyższych objawów podczas leczenia produktem leczniczym Atordapin, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli aktywność jest istotnie zwiększona (ponad 5 razy powyżej górnej granicy normy), należy zaprzestać podawania leku.
- Jeśli dolegliwości mięśniowe są ciężkie i powodują znaczący dyskomfort w codziennym życiu, należy rozważyć zaprzestanie leczenia, nawet jeżeli aktywność CK nie przekracza pięciokrotnie górnej granicy normy.
- Po ustąpieniu dolegliwości i normalizacji aktywności CK można rozważyć powtórne zastosowanie produktu Atordapin w najmniejszej dawce i pod warunkiem ścisłego monitorowania leczenia.
- Leczenie produktem Atordapin musi być przerwane, jeśli wystąpi istotne zwiększenie aktywności CK (>10 razy GGN) lub gdy wystąpi, bądź podejrzewa się rabdomiolizę.

Amlodypina nie wpływa na wyniki badań laboratoryjnych.

Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy statyn, jednoczesne stosowanie produktu Atordapin z innymi produktami leczniczymi, mogącymi zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory CYP3A4 lub białka transportujące (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol, letermowir oraz inhibitory proteazy HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, typranawir z rytonawirem, itd.), zwiększa ryzyko rabdomiolizy. Ryzyko miopatii może być również zwiększone podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) (boceprewir, telaprewir, elbaswir z grazoprewirem), erytromycyny, niacyny, ezetymibu lub kolchicyny). W miarę możliwości należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków (niewchodzących w interakcje) zamiast wymienionych powyżej.

W przypadkach konieczności jednoczesnego stosowania wymienionych leków z produktem Atordapin, należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko związane z leczeniem, i zaleca się odpowiednią obserwację kliniczną pacjenta (patrz punkt 4.5).

Produktu leczniczego Atordapin nie należy podawać w skojarzeniu z kwasem fusydowym lub w ciągu 7 dni od ukończenia leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego jest uważane za niezbędne, należy przerwać stosowanie statyn na czas leczenia kwasem fusydowym. Istnieją doniesienia o przypadkach rabdomiolizy (w tym również przypadkach śmiertelnych) u pacjentów otrzymujących takie skojarzenie (patrz punkt 4.5). Pacjentów

należy poinformować o konieczności niezwłocznego zasięgnięcia porady lekarza, jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy osłabienia mięśni, ból lub tkliwość.

Terapię statyną można ponownie zastosować siedem dni po podaniu ostatniej dawki kwasu fusydowego.

W wyjątkowych okolicznościach, w których potrzebne jest długotrwałe ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, konieczność jednoczesnego stosowania leku Atordapin i kwas fusydowego należy rozważać tylko w indywidualnych przypadkach 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 niedokrwienny (TIA), stwierdzono większą częstość występowania udaru krwotocznego mózgu wśród pacjentów rozpoczynających leczenie atorwastatyną w dawce 80 mg niż w grupie 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 oraz pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). W razie podejrzenia u pacjenta śródmiąższowej choroby płuc leczenie statynami należy przerwać.

Cukrzyca

Niektóre dane wskazują, że wszystkie 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 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, BMI >30 kg/m², ze zwiększonym stężeniem triglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi.

Atordapin zawiera sól

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

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 przypadku równoczesnego podawania amlodypiny.

Nie prowadzono badań interakcji produktu zawierającego amlodypinę z atorwastatyną z innymi lekami, lecz dostępne są wyniki badań oceniających interakcje poszczególnych składników leku (amlodypiny i atorwastatyny) opisane poniżej:

Interakcje dotyczące amlodypiny

Leki niezalecane 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 dostosować dawkę leku przeciwnadciśnieniowego.

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

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.

Takrolimus: Istnieje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi w przypadku jednoczesnego podawania z amlodypiną, jednak farmakokinetyczny mechanizm tej interakcji nie jest w pełni poznany. Aby uniknąć toksyczności takrolimusu, stosowanie amlodypiny u pacjenta leczonego takrolimusem wymaga monitorowania jego stężenia we krwi i w razie potrzeby modyfikacji jego dawki.

Inhibitory mechanistycznego celu rapamycyny (mTOR): inhibitory mTOR, takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów mTOR, amlodypina może zwiększać narażenie na te inhibitory.

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

Należy rozważyć jednoczesne stosowanie następujących leków

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

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

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 wymaga szczególnej ostrożności.

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 cyklosporyny i amlodypiny u zdrowych ochotników ani w innych populacjach z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których obserwowano różnego stopnia zwiększenie minimalnych stężeń cyklosporyny przed kolejną dawką (średnio 0%-40%). U pacjentów po przeszczepieniu nerki leczonych amlodypiną należy rozważyć monitorowanie stężeń cyklosporyny i w razie potrzeby zmniejszyć dawkę cyklosporyny.

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 P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem nośników wątrobowych – polipeptydów 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3) transportujących aniony organiczne. Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna jest również zidentyfikowanym substratem białka oporności wielolekowej 1 (MDR1) i białka oporności raka piersi (BCRP), co może ograniczać wchłanianie jelitowe i klirens żółciowy atorwastatyny (patrz punkt 5.2). Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych, które są inhibitorami CYP3A4 lub białek transportujących może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu i zwiększyć ryzyko wystąpienia miopatii. Ryzyko to może być również zwiększone podczas jednoczesnego stosowania 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, niektórych leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu HCV (np. elbaswir z grazoprewirem) 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 wzrost 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 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 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 nieznany i w przypadku, gdy jednoczesne stosowanie jest konieczne, należy uważnie kontrolować skuteczność działania tych produktów u pacjenta.

Inhibitory transportu

Inhibitory białek transportujących (np. cyklosporyna, letermowir) 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).

Nie zaleca się stosowania atorwastatyny u pacjentów przyjmujących letermowir jednocześnie z cyklosporyną (patrz punkt 4.4).

Gemfibrozyl/pochodne kwasu fibrynowego

Stosowanie fibratów w monoterapii może być związane z wystąpieniem działań niepożądanych dotyczących mięśni, w tym rhabdomyolizy. 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 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. Pacjenci przyjmujący ezetymib i atorwastatynę powinni być właściwie monitorowani.

Kolestypol

Stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu było mniejsze (proporcja stężenia atorwastatyny: 0,74), gdy kolestypol był podawany jednocześnie z atorwastatyną. Jednakże wpływ na lipidy był większy, kiedy atorwastatyna i kolestypol podawane były w skojarzeniu, niż kiedy stosowano tylko jeden lek.

Kwas fusydowy

Ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy, może być zwiększone podczas jednoczesnego podawania kwasu fusydowego ze statynami. W wyniku zastosowania takiego skojarzenia może dojść do wzrostu stężenia obu leków w osoczu. 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 (także śmiertelnych) wśród pacjentów leczonych takim skojarzeniem. U pacjentów, u których podawanie kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie symwastatyną należy przerwać na czas kuracji kwasem fusydowym. Patrz punkt 4.4.

Kolchicina

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

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 badaniach klinicznych 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 rzadkie przypadki klinicznie znaczących interakcji ze środkami przeciwzakrzepowymi, czas protrombinowy należy oznaczyć przed zastosowaniem atorwastatyny u pacjentów stosujących kumarynę i odpowiednio często podczas leczenia początkowego, aby upewnić się, że czas protrombinowy nie ulegnie znaczącej zmianie. Kiedy czas protrombinowy zostanie ustabilizowany, 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

Produkt leczniczy stosowany jednocześnie i sposób dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Stosunek AUC ^{&}	Zalecenia kliniczne [#]
Glekaprewir 400 mg OD/ Pibrentaswir 120 mg OD, 7 dni	10 mg OD przez 7 dni	8,3	Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi glekaprewir lub pibrentaswir (patrz punkt 4.3).
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	W przypadku, gdy równoczesne stosowanie atorwastatyny jest niezbędne, nie należy przekraczać 10 mg atorwastatyny na dobę. Zaleca się kliniczne monitorowanie takich pacjentów.
Telaprewir 750 mg co 8h, 10 dni	20 mg, SD	7,9	
Cyklosporyna 5,2 mg/kg/dobę, stabilna dawka	10 mg OD przez 28 dni	8,7	
Lopinawir 400 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	20 mg OD przez 4 dni	5,9	
Klarytromycyna 500 mg BID, 9 dni	80 mg OD przez 8 dni	4,5	Brak specjalnych zaleceń. Atordapin zawiera 10 mg atorwastatyny.
Sakwinawir 400 mg BID/ Rytonawir (300 mg BID od 5.- 7. dnia, zwiększone do 400 mg BID 8. dnia), w dniach 4.-18., 30 min po podaniu atorwastatyny	40 mg OD przez 4 dni	3,9	Brak specjalnych zaleceń. Atordapin zawiera 10 mg atorwastatyny.
Darunawir 300 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 9 dni	10 mg OD przez 4 dni	3,4	
Itrakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	3,3	
Fosamprenawir 700 mg BID/ Rytonawir 100 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	2,5	
Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 4 dni	2,3	
Elbaswir 50 mg OD/ Grazoprewir 200 mg OD, 13 dni	10 mg SD	1,95	
Letermowir 480 mg OD, 10 dni	20 mg SD	3,29	Podczas jednoczesnego stosowania z produktami zawierającymi letermowir nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg na dobę.
Nelfinawir 1250 mg BID, 14 dni	10 mg OD przez 28 dni	1,74	Brak specjalnych zaleceń.
Sok grejpfrutowy, 240 mL OD*	40 mg, SD	1,37	Jednoczesne spożywanie dużych ilości soku

			grejpfrutowego i przyjmowanie atorwastatyny nie jest zalecane.
Diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg, SD	1,51	Po włączeniu leczenia diltiazemem lub dostosowaniu jego dawki zalecane jest odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjenta.
Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni	10 mg, SD	1,33	Zalecane jest monitorowanie kliniczne pacjentów.
Cymetydyna 300 mg QID, 2 tygodnie	10 mg OD przez 2 tygodnie	1,00	Brak specjalnych zaleceń.
Kolestypol 10 g BID, 24 tygodnie	40 mg OD przez 8 tygodni	0,74**	Brak specjalnych zaleceń.
Zobojętniająca kwas zawiesina wodorotlenków magnezu i glinu, 30 ml QID, 17 dni	10 mg OD przez 15 dni	0,66	Brak specjalnych zaleceń.
Efawirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg przez 3 dni	0,59	Brak specjalnych zaleceń.
Ryfampicyna 600 mg OD, 7 dni (równoczesne podawanie)	40 mg SD	1,12	W przypadku, gdy nie można uniknąć skojarzonego stosowania atorwastatyny i ryfampicyny, zaleca się podawanie tych leków z jednoczesnym monitorowaniem klinicznym.
Ryfampicyna 600 mg OD, 5 dni (rozdzielone dawki)	40 mg SD	0,20	
Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni	40 mg SD	1,35	Zalecane jest monitorowanie kliniczne pacjentów.
Fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg SD	1,03	Zalecane jest monitorowanie kliniczne pacjentów.
Boceprewir 800 mg TID, 7 dni	40 mg SD	2,3	Zalecana jest mniejsza początkowa dawka i monitorowanie kliniczne pacjentów. Podczas jednoczesnego stosowania z boceprewirem, dawka atorwastatyny nie powinna przekraczać dawki 20 mg na dobę.

& Oznacza stosunek leków (jednoczesnego podawania danego leku i atorwastatyny w stosunku do atorwastatyny podawanej w monoterapii).

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 obniżenie 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).

** Stosunek określony na podstawie pojedynczej próbki pobranej 8-16 godz. po podaniu dawki.

OD = raz na dobę; SD = dawka jednorazowa; BID = dwa razy na dobę; TID = trzy razy na dobę; QID = cztery razy na dobę

Tabela 2. Wpływ atorwastatyny na farmakokinetykę jednocześnie podawanych produktów leczniczych

Atorwastatyna i sposób dawkowania	Jednocześnie podawany produkt leczniczy		
	Produkt leczniczy/Dawka (mg)	Stosunek AUC ^{&}	Zalecenia kliniczne
80 mg OD przez 10 dni	Digoksyna 0,25 mg OD, 20 dni	1,15	Pacjenci otrzymujący digoksynę powinni być odpowiednio monitorowani.
40 mg OD przez 22 dni	Doustna antykoncepcja OD, 2 miesiące - noretyndron 1 mg - etynyloestradiol 35 µg	1,28 1,19	Brak specjalnych zaleceń.
80 mg OD przez 15 dni	* Fenazon 600 mg SD	1,03	Brak specjalnych zaleceń.
10 mg SD	Typranawir 500 mg BID/rytonawir 200 mg BID, 7 dni	1,08	Brak specjalnych zaleceń.
10 mg OD przez 4 dni	Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni	0,73	Brak specjalnych zaleceń.
10 mg OD przez 4 dni	Fosamprenawir 700 mg BID/rytonawir 100 mg BID, 14 dni	0,99	Brak specjalnych zaleceń.

[&] Oznacza stosunek leków (jednoczesnego podawania danego leku i atorwastatyny w stosunku do atorwastatyny podawanej w monoterapii).

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

OD = raz na dobę; SD = dawka jednorazowa; BID = dwa razy na dobę

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Kobiety w wieku rozrodczym

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 rzadkie 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, produkt Atordapin nie powinien być stosowany u kobiet w ciąży i kobiet, które próbują zajść w ciążę lub podejrzewają, że są w ciąży. Leczenie produktem Atordapin powinno zostać przerwane na czas trwania ciąży lub do momentu ustalenia, że pacjentka nie jest w ciąży (patrz punkt 4.3).

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

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) przenikają do mleka ludzkiego. U szczurów, stężenia atorwastatyny i jej metabolitów w osoczu są podobne do tych w mleku (patrz punkt 5.3). Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, kobiety stosujące Atordapin nie powinny karmić piersią niemowląt (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 mężczyzn i kobiet (patrz punkt 5.3).

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia zaobserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego działania amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu na szczurach zaobserwowano szkodliwe działanie na płodność u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie prowadzono badań nad wpływem produktu Atordapin na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Atorwastatyna zawarta w produkcie Atordapin nie wywiera istotnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

W oparciu jednak o farmakodynamiczne właściwości amlodypiny, która wchodzi w skład produktu Atordapin, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy, bólu głowy, zmęczenia lub nudności podczas wykonywania powyższych czynności (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania produktu Atordapin oceniano w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, przeprowadzonych z podwójnie ślepą próbą, obejmujących 1092 pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii. 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 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 zamieszczone w poniższej tabeli są charakterystyczne dla samej amlodypiny oraz samej atorwastatyny i zestawione według klasyfikacji MedDRA oraz częstości.

Bardzo często: $\geq 1/10$,

Często: $\geq 1/100$ < $1/10$,

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 wg MedDRA	Działania niepożądane	Częstość	
		Amlodypina	Atorwastatyna
Zakażenia i zarażenia	zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	-	często

<i>pasożytnicze</i>			
<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>	hipoglikemia	-	niezbyt często
	hiperglikemia*	bardzo rzadko	często
	zwiększenie masy ciała	niezbyt często	niezbyt często
	zmniejszenie masy ciała	niezbyt często	-
	jadłowstręt	-	niezbyt często
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	bezsenność	niezbyt często	niezbyt często
	zmiany nastroju (w tym lęk)	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	-
<i>Zaburzenia oka</i>	niewyraźne widzenie	-	niezbyt często
	zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)	często	rzadko
<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)	niezbyt często	-
<i>Zaburzenia naczyń</i>	uderzenia gorąca	często	-
	niedociśnienie tętnicze	niezbyt często	-
	zapalenie naczyń	bardzo rzadko	-
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	ból gardła i krtani	-	często
	krwawienie z nosa	-	często
	duszność	często	-
	zapalenie błony śluzowej nosa	niezbyt często	-
	kaszel	niezbyt często	-
	śródmiażdżowa choroba płuc (szczególnie podczas długiej terapii)	-	nieznana
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	przerost dziąseł	bardzo rzadko	-
	nudności	często	często
	ból brzucha w górnej i dolnej części	często	niezbyt często
	wymioty	niezbyt często	niezbyt często
	dyspepsja	często	często
	zmiany w pracy jelit (w tym biegunka i zaparcia)	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
	żółtaczką	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	niezbyt często	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
<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 mięśniowe	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, zerwanie mięśnia, miopatia (patrz punkt 4.4)	-	rzadko
	zmiany patologiczne w obrębie ścięgien czasem powikłane zerwaniem	-	rzadko
	immunozależna miopatia martwicza (patrz punkt 4.4)	-	nieznana
	zespół toczniopodobny	-	bardzo rzadko
<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	bardzo często	niezbyt często
	obrzęki obwodowe	-	niezbyt często
	zmęczenie	często	niezbyt często
	ból w klatce piersiowej	niezbyt często	niezbyt często
	osłabienie	często	niezbyt często

	ból	niezbyt często	-
	złe samopoczucie	niezbyt często	niezbyt często
	gorączka	-	niezbyt często
<i>Badania diagnostyczne</i>	zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej (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 obserwowana w przypadku niektórych statyn: 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 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 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 nie wydaje się być skutecznym sposobem jej usunięcia.

Atorwastatyna

Nie ma specyficznego leczenia po przedawkowaniu atorwastatyny. Należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące, jeśli konieczne, oraz monitorować parametry czynności wątroby i 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

Atordapin wykazuje podwójny mechanizm działania: amlodypina jest dihydropirydynowym antagonistą kanału wapniowego (antagonistą wolnych kanałów wapniowych), zaś atorwastatyna – inhibitorem reduktazy HMG-CoA. Zawarta w produkcie Atordapin amlodypina blokuje napływ jonów wapnia przez błonę komórkową do komórek mięśniówki gładkiej oraz mięśnia sercowego. Atorwastatyna 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. Ograniczenie tego procesu ma wpływ na szybkość syntezy cholesterolu.

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

Podobnie, nie zanotowano zmiany działania atorwastatyny na stężenie frakcji LDL cholesterolu podczas podawania produktu Atordapin 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 nieprowadzącym do zgonu) oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanym placebo badaniu (ASCOT-LLA) u 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), 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 (BP, ang. *blood pressure*) (do wartości $<140/90$ u pacjentów bez cukrzycy, $<130/80$ 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 5168 pacjentów (2584 osoby otrzymywały amlodypinę, a 2584 osoby atenolol), podczas gdy grupa otrzymująca placebo liczyła 5137 pacjentów (2554 osoby leczone były amlodypiną, a 2583 osoby – atenololem).

Połączenie amlodypiny z atorwastatyną pozwoliło na istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego obejmującego zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca (CHD, ang. *coronary heart disease*) oraz niezakończony zgonem zawał serca (MI, ang. *myocardial infarction*) 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 atorwastatinie niż w przypadku jednoczesnego stosowania atenololu z atorwastatiną (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 chorych 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 (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%).

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 leków 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 4731 pacjentów bez choroby wieńcowej w wywiadzie, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienności mózgu (TIA, *transient ischaemic attack*). 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 atorwastatiną 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 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% (216/2365) w przypadku atorwastatyny i 8,9% (211/2366) w przypadku 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 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 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 Atordapin

Po podaniu doustnym obserwowano dwa wyraźne szczyty stężenia składników leku 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) obu składników produktu Atordapin nie różnią się istotnie od ich dostępności biologicznej po jednoczesnym podaniu amlodypiny i atorwastatyny w oddzielnych tabletkach.

Dostępność biologiczna amlodypiny zawartej w produkcie Atordapin nie zmienia się pod wpływem uprzedniego spożycia posiłku. Mimo, że posiłek zmniejsza współczynnik i stopień wchłaniania atorwastatyny z produktu Atordapin, 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 6-12 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% krążącego leku pozostaje w postaci związanej 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 osiągnięty po 7-8 dniach jego 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 osiąga po 1-2 godzinach. Stopień wchłaniania zwiększa się wraz z dawką leku. 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 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. Atorwastatyna wiąże się w $\geq 95\%$ z białkami osocza.

Metabolizm. Atorwastatyna jest w znacznym stopniu metabolizowana do pochodnych o- i p-hydroksylowych oraz szeregu produktów beta-oksydacji. Siła hamowania reduktazy HMG-CoA przez metabolity o- i p-hydroksylowe jest w warunkach *in vitro* równoważna sile działania 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. 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 wydalone jest mniej niż 2% dawki atorwastatyny po jej podaniu doustnym.

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

Podawanie amlodypiny i atorwastatyny u szczególnych grup pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku. Stężenie maksymalne amlodypiny w osoczu jest osiągnięte 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.

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).

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 na gospodarkę lipidową u osób obu płci.

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 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, 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 Childa-Pugha) 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 rhabdomyolizy (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 leku jest nieznan.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań innych niż kliniczne nad produktem złożonym amlodypiny i atorwastatyny. 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 lek 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 płodność

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 około 50 razy większych niż maksymalna zalecana dawka 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/m² powierzchni 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 oraz liczby dojrzałych spermatyd 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:

Polisorbat 80

Wapnia węglan

Kroskarmeloza sodowa

Hydroksypropyloceluloza

Celuloza mikrokrystaliczna

Skrobia żelowana, kukurydziana

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka powlekająca 5 mg + 10 mg

Hypromeloza (6 cp)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

Glikol propylenowy (E 1520)

Otoczka powlekająca 10 mg + 10 mg

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3000

Talk

Indygotyna (E 132), lak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 lub 100 powlekanych tabletek umieszczonych w blistrach OPA/Aluminium/PVC/Aluminium

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Atordapin, 5 mg + 10 mg
Pozwolenie nr 22092

Atordapin, 10 mg + 10 mg
Pozwolenie nr 21199

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

Atordapin, 5 mg + 10 mg
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.09.2014 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.09.2019 r.

Atordapin, 10 mg + 10 mg
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.05.2013 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.09.2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.01.2021 r.