

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amlator, 10 mg + 5 mg, tabletki powlekane  
Amlator, 10 mg + 10 mg, tabletki powlekane  
Amlator, 20 mg + 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Amlator, 10 mg + 5 mg, tabletki powlekane:  
Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg atorwastatyny (w postaci atorwastatyny z L-lizyną) oraz 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu).

Amlator, 10 mg + 10 mg, tabletki powlekane:  
Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg atorwastatyny (w postaci atorwastatyny z L-lizyną) oraz 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu).

Amlator, 20 mg + 10 mg, tabletki powlekane:  
Każda tabletki powlekana zawiera 20 mg atorwastatyny (w postaci atorwastatyny z L-lizyną) oraz 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Amlator, 10 mg + 5 mg, tabletki powlekane to białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, średnica około 9,0 mm. Na jednej stronie znajduje się wytłoczony napis „CE3”, druga strona jest gładka.

Amlator, 10 mg + 10 mg, tabletki powlekane to białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, średnica około 9,0 mm. Na jednej stronie znajduje się wytłoczony napis „CE5”, druga strona jest gładka.

Amlator, 20 mg + 10 mg, tabletki powlekane to białe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, średnica około 15,5 x 8,0 mm. Na jednej stronie znajduje się wytłoczony napis „CE6”, druga strona jest gładka.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Amlator jest wskazany jako lek zastępczy u pacjentów, których stan jest odpowiednio kontrolowany przy pomocy stosowanych jednocześnie amlodypiny i atorwastatyny w tej samej dawce, jak w leku złożonym. Lek Amlator wskazany jest w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów dorosłych z przewlekłą stabilną chorobą niedokrwinną serca (lub bez niej) i (lub) dławicą Prinzmetala oraz jedną z niżej wymienionych współistniejących chorób:

- pierwotna hipercholesterolemia, w tym hipercholesterolemia rodzinna (heterozygotyczna) lub złożona (mieszana) hipercholesterolemia (odpowiadająca hiperlipidemii typu IIa i IIb wg klasyfikacji Fredricksona).

- homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna.
- zapobieganie zdarzeniom sercowo-naczyniowym u pacjentów dorosłych, u których ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego jest oceniane jako duże (patrz punkt 5.1), wraz z działaniami mającymi na celu redukcję innych czynników ryzyka.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Amlator nie jest przeznaczony do rozpoczynania leczenia. Dawkę produktu leczniczego Amlator należy ustalić poprzez stopniowe zwiększanie dawek pojedynczych składników, zgodnie ze sposobem dawkowania i podawania amlodypiny i atorwastatyny.

Jeżeli dostosowanie dawki którejkolwiek z substancji czynnych złożonego produktu leczniczego jest uzasadnione z jakiegokolwiek przyczyny (np. zdiagnozowane choroby towarzyszące, interakcje, itp.) u pacjentów należy rozpocząć leczenie oddzielnymi lekami zawierającymi poszczególne substancje czynne w celu ponownego ustalenia dawek. Po uzyskaniu stabilnego poziomu dawkowania można rozważyć ponowne rozpoczęcie stosowania złożonego produktu leczniczego.

### Dawkowanie

Na podstawie wyników doboru dawkowania, zalecana dawka to jedna tabletka produktu leczniczego Amlator 10 mg + 5 mg, jedna tabletka produktu leczniczego Amlator 10 mg + 10 mg lub jedna tabletka produktu leczniczego Amlator 20 mg + 10 mg. Maksymalna dawka dobową to jedna tabletka produktu leczniczego Amlator 20 mg + 10 mg na dobę.

### *Jednoczesne stosowanie z innymi lekami*

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). Maksymalna dawka dobową to jedna tabletka produktu leczniczego Amlator 20 mg + 10 mg.

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

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Skuteczność i bezpieczeństwo zalecanych dawek u pacjentów powyżej 70 lat są podobne jak w populacji ogólnej. Należy zachować ostrożność przy zwiększaniu dawki amlodypiny (patrz punkty 4.4 i 5.2).

### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Amlator u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Atorwastatynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4 oraz punkt 5.2). Stosowanie atorwastatyny jest przeciwwskazane u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Dlatego też wyboru dawki należy dokonywać ostrożnie, a leczenie należy rozpoczynać z zastosowaniem dawek z dolnego zakresu schematu dawkowania (patrz punkty 4.4 i 5.2). W celu wyznaczenia optymalnej dawki początkowej i podtrzymującej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, należy dostosować dawki przy użyciu oddzielnych produktów zawierających atorwastatynę i amlodypinę.

Nie badano farmakokinetyki amlodypiny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby leczenie amlodypiną należy rozpoczynać od najmniejszej dawki, a następnie dawkę należy powoli zwiększać.

#### Zaburzenia czynności nerek

Stężenie amlodypiny w osoczu nie jest związane ze stopniem zaburzenia czynności nerek, a choroby nerek nie mają wpływu na stężenie atorwastatyny w osoczu ani na jej skuteczność. Dlatego też modyfikacja dawkowania nie jest konieczna (patrz punkt 4.4).

Amlodypina nie jest eliminowana z ustroju podczas dializy.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Amlator można przyjmować o dowolnej porze dnia (preferencyjnie o tej samej porze każdego dnia), niezależnie od posiłków.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którekolwiek pochodne dihydropirydyny lub statyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- Ciężkie niedociśnienie tętnicze,
- Wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny),
- Zwężenie drogi odpływu lewej komory (np. ciężkie zwężenie zastawkowe aorty),
- Hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po zawale serca,
- Czynna choroba wątroby lub niewyjaśniona, trwale zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy przekraczająca 3-krotnie górną granicę normy (patrz punkt 4.4),
- Podczas ciąży, karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6),
- Stosowanie atorwastatyny u pacjentów otrzymujących leki przeciwwirusowe, stosowane w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, zawierające glekaprewir z pibrentaswirem.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Przełom nadciśnieniowy

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amlodypiny w przełomie nadciśnieniowym.

#### Niewydolność serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca. W długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca (klasa III i IV wg NYHA), częstość występowania obrzęku płuc była większa w grupie leczonej amlodypiną niż w grupie stosującej placebo (patrz punkt 5.1). Produkty lecznicze z grupy antagonistów kanału wapniowego, w tym amlodypina, powinny być ostrożnie stosowane u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą zwiększać ryzyko wystąpienia w przyszłości zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz śmierci.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Badania czynności wątroby należy przeprowadzać przed rozpoczęciem leczenia atorwastatyną, a następnie okresowo. Pacjenci, u których wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe uszkodzenia wątroby podczas leczenia produktem leczniczym Amlator powinni być poddawani badaniom czynności wątroby. Pacjenci, u których stwierdzono zwiększenie aktywności aminotransferaz powinni być monitorowani aż do ustąpienia zaburzeń. W przypadku utrzymującego się zwiększenia aktywności aminotransferaz (ALT lub AST), większego niż trzykrotna wartość górnej granicy normy (GGN) zalecane jest zmniejszenie dawki lub odstawienie produktu leczniczego Amlator (patrz punkt 4.8).

Okres półtrwania amlodypiny jest wydłużony, a wartości AUC są wyższe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie opracowano dotychczas zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny w tej grupie pacjentów. Dlatego też stosowanie amlodypiny należy rozpocząć od możliwie najmniejszej dawki oraz należy zachować ostrożność zarówno podczas rozpoczynania leczenia, jak również podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy stopniowo zwiększać dawkę oraz zapewnić odpowiednią kontrolę.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Amlator u pacjentów spożywających znaczne ilości alkoholu i (lub) z chorobami wątroby w wywiadzie.

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

W analizie post hoc podtypów udaru mózgu u pacjentów bez choroby wieńcowej, u których wystąpił niedawno udar mózgu lub przemijające ataki niedokrwienne zaobserwowano większą częstość występowania udaru krwotocznego mózgu u pacjentów, u których rozpoczęto podawanie atorwastatyny w dawce 80 mg w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Zwiększone ryzyko było szczególnie widoczne u pacjentów, z przebytem przed przystąpieniem do badania udarem krwotocznym lub zatokowym mózgu. U pacjentów, u których wystąpił wcześniej udar krwotoczny lub zatokowy, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć ryzyko i korzyści wynikające ze stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg oraz należy wziąć pod uwagę potencjalne ryzyko wystąpienia krwotocznego udaru mózgu (patrz punkt 5.1).

### Osoby w wieku podeszłym

U pacjentów w wieku podeszłym dawkę należy zwiększać ostrożnie (patrz punkty 4.2 i 5.2).

### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Amlator u dzieci i młodzieży.

Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu na wzrost i dojrzewanie płciowe w badaniu klinicznym, trwającym przez okres trzech lat, opartym na ogólnej ocenie dojrzewania i rozwoju, ocenie na podstawie skali Tannera oraz pomiarze wzrostu i wagi (patrz punkt 4.8).

### Niewydolność nerek

Amlodypinę można stosować u tych pacjentów w zwykłych dawkach. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie odzwierciedlają stopnia uszkodzenia nerek. Amlodypina nie jest usuwana z organizmu podczas dializy.

### Efekty nerwowo-mięśniowe

W kilku przypadkach zaobserwowano, że statyny wywołują miastenie de novo lub nasilają już występującą miastenie lub miastenie oczną (patrz punkt 4.8). Jeśli nastąpi nasilenie objawów, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Amlator. Odnotowano nawroty choroby po podaniu (ponownym podaniu) tej samej lub innej statyny.

### Wpływ na mięśnie szkieletowe

Atorwastatyna, tak jak inne inhibitory reduktazy HMG-CoA może w rzadkich przypadkach wpływać na mięśnie szkieletowe i powodować bóle mięśniowe, zapalenie mięśni i miopatię, która może prowadzić do rhabdmiolizy, stanu potencjalnie zagrażającego życiu, charakteryzującego się znacznym zwiększeniem aktywności fosfokinazy kreatynowej (> 10 razy powyżej GGN), mioglobinemią i mioglobinurią, które mogą prowadzić do niewydolności nerek.

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, obecność przeciwciał przeciwko reduktazie HMG CoA i poprawa po zastosowaniu leków immunosupresyjnych.

### Przed rozpoczęciem leczenia

Produkt leczniczy Amlator powinien być przepisywany z ostrożnością pacjentom, u których występują czynniki predysponujące do rhabdmiolizy. Przed rozpoczęciem leczenia statynami należy zbadać aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK) w następujących przypadkach:

- zaburzenia czynności nerek,
- niedoczynność tarczycy,
- choroby mięśni lub występowanie dziedzicznych chorób mięśni w wywiadzie rodzinnym,
- wcześniejsze wystąpienie działania uszkadzającego mięśnie po stosowaniu statyn lub fibratów,
- choroby wątroby w wywiadzie i (lub) spożywanie dużych 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 rhabdomiolizy,
- w sytuacjach gdy może wystąpić wzrost stężenia leku w osoczu, na przykład w przypadku interakcji (patrz punkt 4.5) oraz w szczególnych grupach pacjentów, w tym w subpopulacjach genetycznych (patrz punkt 5.2).

W takich sytuacjach należy rozważyć ryzyko rozpoczęcia leczenia względem możliwych korzyści. Zaleca się także kontrolowanie objawów klinicznych. Jeśli aktywność CPK jest w oznaczeniu początkowym istotnie podwyższona ( $> 5$ -krotnie powyżej GGN) nie należy rozpoczynać leczenia.

#### Pomiar aktywności fosfokinazy kreatynowej

Aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) nie należy oznaczać po ciężkim wysiłku fizycznym oraz w przypadku występowania innych przyczyn zwiększających jej aktywność, ponieważ wówczas właściwa interpretacja wyników jest bardzo trudna. Jeśli podczas pierwszego oznaczania aktywność CPK jest istotnie podwyższona ( $> 5$ -krotnie powyżej GGN), pomiaru należy dokonać ponownie po 5-7 dniach w celu potwierdzenia wyników.

#### Podczas leczenia

- Pacjentów należy pouczyć o konieczności natychmiastowego zgłaszania wystąpienia bólów mięśniowych, kurczów lub osłabienia mięśni, zwłaszcza, jeśli towarzyszy temu ogólne złe samopoczucie lub gorączka.
- Jeśli objawy te wystąpią u pacjenta przyjmującego produkt leczniczy Amlator, należy oznaczyć aktywność CPK. Jeśli jest ona istotnie podwyższona ( $> 5$ -krotnie powyżej GGN), lek należy odstawić.
- Jeśli objawy ze strony mięśni są znacznie nasilone i wywołują stały dyskomfort u pacjenta, to wówczas, nawet gdy aktywność CPK jest równa lub niższa niż 5-krotna GGN, należy rozważyć przerwanie terapii.
- Jeśli objawy kliniczne ustąpią, a aktywność CPK powróci do normy, można rozważyć ponowne włączenie produktu leczniczego Amlator w najmniejszej dawce i przy ścisłej kontroli klinicznej.
- Leczenie atorwastatyną musi być przerwane, jeśli wystąpi klinicznie istotne podwyższenie aktywności CPK ( $> 10$  razy powyżej GGN) lub gdy wystąpi, bądź podejrzewa się wystąpienie rhabdomiolizy.

#### Stosowanie jednocześnie z innymi produktami leczniczymi

Ryzyko wystąpienia rhabdomiolizy rośnie podczas stosowania atorwastatyny jednocześnie z lekami, które mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu jak silne inhibitory cytochromu CYP3A4 lub białek transportowych (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itraconazol, pozakonazol, letermowir oraz inhibitory proteazy wirusa HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, typranawir z rytonawirem itp.). Ryzyko miopatii może być nasilone przy jednoczesnym stosowaniu gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C (HCV) (np. boceprewir, telaprewir, elbaswir z grazoprewirem, ledipaswir z sofosbuvirem) erytromycyny, niacyny lub ezetymibu. W przypadku stosowania tych leków, należy, w miarę możliwości, rozważyć zastosowanie alternatywnego leczenia (niewywołującego interakcji).

W przypadkach, gdy jednoczesne stosowanie tych produktów leczniczych z atorwastatyną jest konieczne, należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyko wynikające ze stosowania atorwastatyny z wymienionymi lekami. U pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze, które zwiększają stężenie atorwastatyny w osoczu, zalecane jest obniżenie maksymalnej dawki atorwastatyny. W przypadku stosowania silnych inhibitorów cytochromu CYP3A4 należy rozważyć stosowanie mniejszej dawki początkowej atorwastatyny. Zaleca się również odpowiednie monitorowanie tych pacjentów (patrz punkt 4.5).

Produktu leczniczego Amlator nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo lub w ciągu 7 dni od zakończenia leczenia kwasem fusydowym. U pacjentów, u

których ogólnoustrojowe podawanie kwasu fusydowego jest konieczne, należy przerwać leczenie statynami przez cały okres terapii kwasem fusydom. Istnieją doniesienia o przypadkach rhabdmiolizy (w tym niektórych zakończonych zgonem) wśród pacjentów leczonych skojarzeniem kwasu fusydowego i statyn (patrz punkt 4.5). Pacjentowi trzeba zalecić, aby w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów w postaci osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni, natychmiast zgłosił się do lekarza.

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

W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest długotrwałe podawanie ogólnoustrojowe kwasu fusydowego, np. w przypadku leczenia ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Amlator i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych oraz pod ścisłym nadzorem lekarza.

Ryzyko miopatii i (lub) rhabdmiolizy może się zwiększyć podczas jednoczesnego podawania inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. atorwastatyny) i daptomycyny (patrz punkt 4.5). Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie stosowania produktu leczniczego Amlator u pacjentów przyjmujących daptomycynę, chyba że korzyści z jednoczesnego podawania przewyższają ryzyko. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, aktywność CK należy mierzyć 2–3 razy w tygodniu i uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiegokolwiek przedmiotowe lub podmiotowe objawy mogące świadczyć o miopatii.

#### 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

Produkt złożony zawierający atorwastatynę i amlodypinę nie był badany u pacjentów z cukrzycą, w związku z czym należy zachować ostrożność podczas leczenia tej grupy pacjentów.

Niektóre dane sugerują, 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/m<sup>2</sup>, ze zwiększonym stężeniem trójglicerydów, z nadciśnieniem tętniczym) należy poddać kontroli klinicznej i biochemicznej zgodnie z wytycznymi krajowymi.

#### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera karboksymetyloskrobie sodową.

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

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

W badaniu interakcji u zdrowych ochotników, jednoczesne stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg i amlodypiny w dawce 10 mg spowodowało zwiększenie AUC atorwastatyny o 18%. Wielokrotne podawanie amlodypiny w dawce 10 mg jednocześnie z atorwastatyną w dawce 80 mg nie prowadziło do istotnych zmian w parametrach farmakokinetycznych atorwastatyny w stanie stacjonarnym. Nie przeprowadzono badań interakcji dotyczących skojarzonego stosowania atorwastatyny i amlodypiny jednocześnie z innymi lekami. Przeprowadzono natomiast badania oddzielnie dla amlodypiny i atorwastatyny, które opisano poniżej:

## Interakcje związane z amlodypiną

### Wpływ innych produktów leczniczych na amlodypinę

#### *Inhibitory CYP3A4*

Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, leki przeciwgrzybicze z grupy azoli, makrolidy takie jak erytromycyna lub klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie ekspozycji na amlodypinę, prowadzące do zwiększenia ryzyka wystąpienia niedociśnienia tętniczego. Znaczenie kliniczne tych zmian farmakokinetycznych może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku, dlatego może być konieczna kontrola kliniczna oraz odpowiednie 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.

Stosowanie amlodypiny z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym nie jest zalecane ze względu na możliwość zwiększenia biodostępności, co u niektórych pacjentów może nasilać obniżenie ciśnienia tętniczego.

#### *Dantrolen (wlew)*

U zwierząt po dożylnym podaniu werapamilu i dantrolenu dożylnie obserwowano prowadzące do śmierci migotanie komór i zapaść krążeniową powiązaną z hiperkalemią. Ze względu na ryzyko wystąpienia hiperkalemii zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania antagonistów kanałów wapniowych, takich jak amlodypina u pacjentów podatnych na złośliwą hipotermię i w leczeniu hipotermii złośliwej.

### Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze

Działanie amlodypiny polegające na obniżaniu ciśnienia krwi sumuje się z działaniem obniżającym ciśnienie krwi innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

#### *Takrolimus*

Podczas jednoczesnego stosowania amlodypiny występuje ryzyko zwiększenia stężenia takrolimusu we krwi, lecz farmakokinetyczny mechanizm tej interakcji nie jest całkowicie poznany. W celu uniknięcia toksycznego działania takrolimusu podczas podania amlodypiny, należy monitorować stężenie takrolimusu we krwi i dostosowywać dawkę takrolimusu, o ile zajdzie taka potrzeba.

#### *Inhibitory mTOR*

Inhibitory mTOR, takie jak syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. Podczas jednoczesnego stosowania z inhibitorami mTOR amlodypina może zwiększać ekspozycję na te substancje czynne.

#### *Cyklosporyna*

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji pomiędzy cyklosporyną i amlodypiną u zdrowych ochotników lub w innych grupach, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepie nerki, u których zaobserwowano zwiększenie minimalnego stężenia cyklosporyny o zmiennym charakterze (średnio 0%-40%). Należy uważnie monitorować stężenie cyklosporyny u pacjentów po przeszczepie nerki stosujących amlodypinę, a jeśli to konieczne, należy zmniejszyć dawkę cyklosporyny.

### *Symwastatyna*

Jednoczesne stosowanie wielokrotnych dawek 10 mg amlodypiny z 80 mg symwastatyny spowodowało wzrost ekspozycji na symwastatynę o 77%, w porównaniu do symwastatyny stosowanej w monoterapii. U pacjentów przyjmujących amlodypinę należy ograniczyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

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

### Interakcje związane z atorwastatyną

#### Wpływ innych jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na atorwastatynę

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) i jest substratem nośników wątrobowych – polipeptydów 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3) transportujących aniony organiczne. Metabolity atorwastatyny są substratami OATP1B1. Atorwastatyna jest również zidentyfikowanym substratem pomp efluksowych – P-glikoproteiny (P-gp) 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 transportowych może prowadzić do zwiększenia stężenia atorwastatyny w osoczu oraz zwiększonego ryzyka miopatii. Ryzyko to może być również zwiększone poprzez równoczesne stosowanie atorwastatyny z innymi produktami leczniczymi, które mogą wywoływać miopatię, takich jak pochodne kwasu fibrynowego lub ezetymib (patrz punkt 4.4).

#### *Inhibitory CYP3A4*

Silne inhibitory CYP3A4 powodują znaczne zwiększenie stężenia atorwastatyny (patrz Tabela 1 oraz szczegółowe informacje poniżej). Jeśli to możliwe, należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. cyklosporyną, telitromycyną, klarytromycyną, delawirdyną, styrypentolem, ketokonazolem, worykonazolem, itrakonazolem, pozakonazolem, niektórych leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu HCV (np. elbaswir z grazoprewirem) oraz inhibitorami proteazy wirusa HIV, w tym rytonawirem, lopinawirem, atazanawirem, indynawirem, darunawirem itp.). W przypadkach, gdy nie można uniknąć jednoczesnego stosowania atorwastatyny z wymienionymi produktami leczniczymi, należy rozważyć zastosowanie mniejszych dawek początkowych i maksymalnych atorwastatyny. Zaleca się również odpowiednie monitorowanie stanu pacjenta (patrz Tabela 1).

Umiarkowane inhibitory CYP3A4 (np. erytromycyna, diltiazem, werapamil i flukonazol) mogą zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu (patrz Tabela 1). Stosowanie erytromycyny w połączeniu ze statynami związane było ze zwiększonym ryzykiem miopatii. Nie przeprowadzono badań interakcji oceniających wpływ stosowania amiodaronu lub werapamilu na atorwastatynę. Zarówno amiodaron, jak i werapamil są inhibitorami CYP3A4, a jednoczesne stosowanie ich z atorwastatyną może powodować zwiększone narażenie na atorwastatynę. Dlatego też należy rozważyć zmniejszenie maksymalnej dawki atorwastatyny w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 oraz zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu pacjentów. Odpowiednie monitorowanie stanu pacjentów jest zalecane po rozpoczęciu leczenia lub po zmianie dawki inhibitora.

#### *Induktory CYP3A4*

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny z induktorami cytochromu P4503A (np. efawirenz, ryfampicyna, ziele dziurawca) może w różnym stopniu zmniejszać stężenie atorwastatyny w osoczu. Ze względu na podwójny mechanizm interakcji ryfampicyny (indukcja cytochromu P4503A i zahamowanie aktywności transportera OATP1B1 w hepatocytach) zaleca się podawanie atorwastatyny dokładnie w tym samym czasie co ryfampicyny, ponieważ zastosowanie atorwastatyny po podaniu ryfampicyny było związane ze znacznym zmniejszeniem stężenia atorwastatyny w osoczu. Wpływ ryfampicyny na stężenie atorwastatyny w hepatocytach nie jest jednak znany, dlatego, jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, należy monitorować pacjentów pod kątem skuteczności leczenia.



#### *Inhibitory transportu*

Inhibitory transportera białek mogą zwiększać ekspozycję ogólną na atorwastatynę. Cyklosporyna i letermowir są inhibitorami transporterów biorących udział w rozmieszczeniu atorwastatyny, tj. OATP1B1/1B3, P-gp i BCRP, co prowadzi do zwiększenia ogólnoustrojowej ekspozycji na atorwastatynę (patrz Tabela 1). Nie jest znany wpływ hamowania transporterów wychwyty wątrobowego na ekspozycję na atorwastatynę w hepatocytach. Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, zaleca się zmniejszenie dawki i monitorowanie pacjentów pod kątem skuteczności leczenia (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 jest w rzadkich przypadkach związane ze szkodliwym działaniem na mięśnie, w tym z rabdomiolizą. Ryzyko wystąpienia tych działań może się zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania pochodnych kwasu fibrynowego i atorwastatyny. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, należy zastosować najmniejszą dawkę atorwastatyny zapewniającą osiągnięcie zamierzonego efektu terapeutycznego. Należy również odpowiednio monitorować tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

#### *Ezetymib*

Stosowanie ezetymibu w monoterapii jest związane ze szkodliwym działaniem na mięśnie, w tym z rabdomiolizą. Dlatego też ryzyko wystąpienia tych działań może się zwiększyć podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu i atorwastatyny. Zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu klinicznego tych pacjentów.

#### *Kolestypol*

Stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu było mniejsze (proporcja stężenia atorwastatyny: 0,74), podczas jednoczesnego podawania kolestypolu z atorwastatyną. Jednakże wpływ na lipidy był większy, kiedy atorwastatyna i kolestypol podawane były w skojarzeniu, niż kiedy stosowano każdy lek osobno.

#### *Kwas fusydowy*

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

Jeśli podawanie kwasu fusydowego jest konieczne, leczenie atorwastatyną należy przerwać na cały okres przyjmowania kwasu fusydowego. Patrz także punkt 4.4.

#### *Kolchicina*

Chociaż nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy atorwastatyną i kolchiciną, zgłaszano przypadki miopatii podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny i kolchicyny i należy zachować ostrożność przy przepisrywaniu atorwastatyny z kolchiciną.

#### *Daptomycyna*

Zgłaszano przypadki miopatii i (lub) rabdomiolizy podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. atorwastatyny) z daptomycyną. Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, zaleca się odpowiednią kontrolę kliniczną (patrz punkt 4.4).

#### *Wpływ atorwastatyny na inne jednocześnie stosowane produkty lecznicze*

##### *Digoksyna*

Wielokrotne podawanie digoksyny jednocześnie z atorwastatyną w dawce 10 mg powodowało nieznaczne zwiększenie stężenia digoksyny w stanie stacjonarym. Należy odpowiednio monitorować pacjentów stosujących digoksynę.

### *Doustne środki antykoncepcyjne*

Jednoczesne stosowanie atorwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych zwiększa stężenie noretysteronu i etynyloestradiolu.

### *Warfaryna*

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów leczonych długotrwale warfaryną, jednoczesne podanie atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę spowodowało niewielkie (o około 1,7 sekundy) skrócenie czasu protrombinowego podczas pierwszych 4 dni stosowania. Wyniki powróciły do wartości prawidłowych w ciągu 15 dni leczenia atorwastatyną. Pomimo, że zgłaszano jedynie bardzo rzadkie przypadki istotnych klinicznie interakcji z lekami przeciwzakrzepowymi, u pacjentów stosujących leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny należy oznaczyć czas protrombinowy przed rozpoczęciem stosowania atorwastatyny i z odpowiednią częstością podczas początkowego okresu leczenia, w celu potwierdzenia, że nie występuje znacząca zmiana tego parametru. Po potwierdzeniu stabilnych wartości czasu protrombinowego, następne pomiary można wykonywać w odstępach zwykle zalecanych dla pacjentów stosujących leki przeciwzakrzepowe z grupy pochodnych kumaryny. W przypadku zmiany dawki lub odstawienia atorwastatyny należy powtórzyć postępowanie opisane powyżej. Stosowanie atorwastatyny nie było związane z krwawieniami lub zmianami wartości czasu protrombinowego u pacjentów niestosujących leków przeciwzakrzepowych.

Tabela 1: Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na farmakokinetykę atorwastatyny

Jednocześnie podawany produkt leczniczy i schemat dawkowania	Atorwastatyna		
	Dawka (mg)	Stosunek AUC <sup>&amp;</sup>	Zalecenia kliniczne <sup>#</sup>
Typranawir 500 mg dwa razy na dobę/ Rytonawir 200 mg dwa razy na dobę, 8 dni (dni 14-21)	40 mg w pierwszym dniu 10 mg w dniu dwudziestym	9,4	W przypadkach, gdy jednoczesne podawanie z atorwastatyną jest konieczne, nie należy stosować dawki większej niż 10 mg atorwastatyny na dobę. Zaleca się monitorowanie stanu pacjentów.
Cyklosporyna 5,2 mg/kg/dobę, stała dawka	10 mg raz na dobę przez 28 dni	8,7	
Telaprewir 750 mg co 8 godzin, 10 dni	20 mg, dawka pojedyncza	7,9	
Glekaprewir 400 mg raz na dobę / pibrentaswir 120 mg raz na dobę, 7 dni	10 mg raz na dobę przez 7 dni	8,3	Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającym glekaprewir lub pibrentaswir (patrz punkt 4.3).

Lopinawir 400 mg dwa razy na dobę/ Rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, 14 dni	20 mg raz na dobę przez 4 dni	5,9	W przypadkach, gdy jednoczesne podawanie z atorwastatyną jest konieczne, zaleca się zastosowanie mniejszej dawki podtrzymującej atorwastatyny. W przypadku, gdy dawka atorwastatyny jest większa niż 20 mg, zaleca się monitorowanie stanu pacjentów.
Klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę, 9 dni	80 mg raz na dobę przez 8 dni	4,5	
Sakwinawir 400 mg dwa razy na dobę/ Rytonawir 300 mg dwa razy na dobę od dnia 5-7, następnie 400 mg dwa razy na dobę w dniu 8), w dniach 4-18, 30 min po podaniu atorwastatyny	40 mg raz na dobę przez 4 dni	3,9	W przypadkach, gdy jednoczesne podawanie z atorwastatyną jest konieczne, zaleca się zastosowanie mniejszej dawki podtrzymującej atorwastatyny. W przypadku, gdy dawka atorwastatyny jest większa niż 40 mg, zaleca się monitorowanie stanu pacjentów.
Darunawir 300 mg dwa razy na dobę/ Rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, 9 dni	10 mg raz na dobę przez 4 dni	3,4	
Itrakonazol 200 mg raz na dobę, 4 dni	40 mg, dawka pojedyncza	3,3	
Fosamprenawir 700 mg dwa razy na dobę/ Rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, 14 dni	10 mg raz na dobę przez 4 dni	2,5	
Fosamprenawir 1400 mg dwa razy na dobę, 14 dni	10 mg raz na dobę przez 4 dni	2,3	
Letermowir 480 mg raz na dobę, 10 dni	20 mg, dawka pojedyncza	3,29	Podczas jednoczesnego stosowania z produktami zawierającymi letermowir nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg na dobę.
Boceprewir 800 mg, trzy razy na dobę, 7 dni	40 mg, dawka pojedyncza	2,3	Zaleca się zastosowanie mniejszej dawki początkowej i monitorowanie stanu pacjentów. Podczas jednoczesnego stosowania z boceprewirem dawka atorwastatyny nie powinna przekraczać 20 mg na dobę.
Elbaswir 50 mg raz na dobę + grazoprewir 200 mg raz na dobę, 13 dni	10 mg w dawce jednorazowej	1,95	Podczas jednoczesnego stosowania z produktami zawierającymi elbaswir lub grazoprewir nie należy podawać dawki atorwastatyny większej niż 20 mg na dobę.

Nelfinawir 1250 mg dwa razy na dobę, 14 dni	10 mg raz na dobę przez 28 dni	1,74	Brak specjalnych zaleceń.
Diltiazem 240 mg raz na dobę, 28 dni	40 mg, dawka pojedyncza	1,51	Po rozpoczęciu stosowania diltiazemu lub dostosowaniu dawkowania, zaleca się odpowiednie monitorowanie stanu pacjentów.
Sok grejpfrutowy, 240 ml raz na dobę*	40 mg, dawka pojedyncza	1,37	Nie zaleca się spożywania znacznych ilości soku grejpfrutowego podczas stosowania atorwastatyny.
Gemfibrozyl 600 mg, dwa razy na dobę, 7 dni	40 mg, dawka pojedyncza	1,35	Zaleca się zastosowanie mniejszej dawki początkowej i monitorowanie stanu pacjentów.
Erytromycyna 500 mg, cztery razy na dobę, 7 dni	10 mg, dawka pojedyncza	1,33	Zaleca się zastosowanie mniejszej dawki maksymalnej i monitorowanie stanu pacjentów.
Amlodypina 10 mg, dawka pojedyncza	80 mg, dawka pojedyncza	1,18	Brak specjalnych zaleceń.
Ryfampicyna 600 mg, raz na dobę, 7 dni (jednoczesne podanie)	40 mg, dawka pojedyncza	1,12	Jeśli nie da się uniknąć jednoczesnego stosowania, zaleca się podawanie atorwastatyny i ryfampicyny w tym samym czasie oraz monitorowanie stanu pacjentów.
Ryfampicyna 600 mg raz na dobę, 5 dni (oddzielne dawki)	40 mg, dawka pojedyncza	0,20	
Fenofibrat 160 mg, raz na dobę, 7 dni	40 mg, dawka pojedyncza	1,03	Zaleca się zastosowanie mniejszej dawki początkowej i monitorowanie stanu pacjentów.
Cymetydyna 300 mg, cztery razy na dobę, 2 tygodnie	10 mg raz na dobę przez 2 tygodnie	1,00	Brak specjalnych zaleceń.
Kolestypol 10 mg, dwa razy na dobę, 24 tygodni	40 mg raz na dobę przez 8 tygodni	0,74**	Brak specjalnych zaleceń.
Zawiesina zobojętniająca kwas żołądkowy zawierająca wodorotlenek magnezu i glinu, 30 ml cztery razy na dobę, 17 dni	10 mg raz na dobę przez 15 dni	0,66	Brak specjalnych zaleceń.
Efawirenz 600 mg, raz na dobę, 14 dni	10 mg przez 3 dni	0,59	Brak specjalnych zaleceń.

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

# Znaczenie kliniczne - patrz punkt 4.4 oraz punkt 4.5.

\* Zawiera jeden lub więcej składników, które hamują CYP3A4 i mogą zwiększać w osoczu stężenie produktów leczniczych metabolizowanych przez ten cytochrom. Spożycie 240 ml soku grejpfrutowego powodowało zmniejszenie AUC aktywnego ortohydroksylowego metabolitu o 20,4%. Spożywanie dużych ilości soku grejpfrutowego (ponad 1,2 l na dobę przez 5 dni) zwiększało AUC atorwastatyny 2,5-krotnie oraz 1,3-krotnie AUC aktywnych inhibitorów HMG-CoA (atorwastatyny i metabolitów).

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

Tabela 2: Wpływ atorwastatyny na farmakokinetykę jednocześnie stosowanych produktów leczniczych

Schemat dawkowania atorwastatyny	Jednocześnie podawany produkt leczniczy		
	Produkt leczniczy/Dawka (mg)	Stosunek AUC <sup>&amp;</sup>	Zalecenia kliniczne
40 mg raz na dobę przez 22 dni	Doustne środki antykoncepcyjne, raz na dobę, 2 miesiące - noretysteron 1 mg - etynyloestradiol 35 µg	1,28 1,19	Brak specjalnych zaleceń.
80 mg raz na dobę przez 10 dni	Digoksyna 0,25 mg raz na dobę, 20 dni	1,15	Należy odpowiednio monitorować pacjentów stosujących digoksynę.
10 mg dawka pojedyncza	Typranawir 500 mg, dwa razy na dobę/rytonawir 200 mg, dwa razy na dobę, 7 dni	1,08	Brak specjalnych zaleceń.
80 mg raz na dobę przez 15 dni	* Fenazon, 600 mg, pojedyncza dawka	1,03	Brak specjalnych zaleceń.
10 mg raz na dobę przez 4 dni	Fosamprenawir 700 mg, dwa razy na dobę/rytonawir 100 mg, dwa razy na dobę, 14 dni	0,99	Brak specjalnych zaleceń.
10 mg raz na dobę przez 4 dni	Fosamprenawir 1400 mg, dwa razy na dobę, 14 dni	0,73	Brak specjalnych zaleceń.

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

\* Jednoczesne stosowanie dawek wielokrotnych atorwastatyny i fenazonu wywierało mały lub niemierzalny wpływ na klirens fenazonu.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu leczniczego Amlator jest przeciwwskazane w czasie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

##### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży podczas stosowania produktu leczniczego (patrz punkt 4.3).

##### Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny i amlodypiny w czasie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dużych dawek amlodypiny (patrz punkt 5.3).

Stosowanie atorwastatyny jest przeciwwskazane w czasie ciąży (patrz punkt 4.3). Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny w czasie ciąży. Nie wykonywano kontrolowanych badań klinicznych ze stosowaniem atorwastatyny u kobiet ciężarnych. Rzadko zgłaszano występowanie wad wrodzonych po wewnątrzmacicznym narażeniu na inhibitory reduktazy HMG-CoA. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Stosowanie atorwastatyny przez matkę może spowodować zmniejszenie stężenia mewalonianu u płodu. Związek ten jest prekursorem syntezy cholesterolu w ustroju. Miażdżycza jest chorobą przewlekłą i przerwanie leczenia zmniejszającego stężenie lipidów podczas ciąży ma prawdopodobnie niewielki wpływ na wyniki długotrwałego leczenia pierwotnej hipercholesterolemii.

Z tego względu, atorwastatyna nie może być stosowana u kobiet w ciąży, u kobiet planujących ciążę lub tych, u których podejrzewana jest ciąża. Leczenie atorwastatyną należy przerwać w okresie trwania ciąży lub do czasu ustalenia, czy pacjentka nie jest w ciąży (patrz punkt 4.3).

#### 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 lub jej metabolity są wydzielane do mleka kobiet.

U szczurów, stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu i mleku są zbliżone (patrz punkt 5.3).

Ze względu na ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych u dzieci, kobiety stosujące produkt leczniczy Amlator nie powinny karmić piersią niemowląt (patrz punkt 4.3). Stosowanie atorwastatyny jest przeciwwskazane w czasie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

#### Płodność

W badaniach na zwierzętach atorwastatyna nie miała wpływu na płodność samic i samców (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 na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Amlodypina może wywierać niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zdolność reagowania może ulec osłabieniu, jeśli pacjent przyjmujący amlodypinę odczuwa zawroty głowy, bóle głowy, zmęczenie lub nudności. Zaleca się zachowanie ostrożności, szczególnie podczas rozpoczęcia leczenia.

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

### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania atorwastatyny lub amlodypiny podawanych oddzielnie, potencjalnie mogą wystąpić podczas leczenia produktem leczniczym Amlator.

Działania niepożądane, które były najczęściej zgłaszane podczas leczenia amlodypiną to: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, uderzenia gorąca, ból brzucha, nudności, obrzęk kostek, obrzęk i zmęczenie.

W bazie badań klinicznych atorwastatyny kontrolowanych placebo z udziałem 16066 pacjentów (8755 pacjentów stosujących atorwastatynę vs. 7311 stosujących placebo) leczonych przez średni okres wynoszący 53 tygodnie, 5,2% pacjentów stosujących atorwastatynę przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych w porównaniu do 4% pacjentów z grupy placebo.

Poniższa tabela, opracowana na podstawie danych z badań klinicznych i bogatego doświadczenia po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu, przedstawia profil działań niepożądanych dla atorwastatyny i amlodypiny.

Oszacowane częstości występowania działań niepożądanych są sklasyfikowane według następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ); nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja Układów i Narządów	Częstość	Działania niepożądane atorwastatyny	Działania niepożądane amlodypiny
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	<i>Często</i>	Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	<i>Rzadko</i>  <i>Bardzo rzadko</i>	Trombocytopenia	  Trombocytopenia, Leukopenia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	<i>Często</i>  <i>Bardzo rzadko</i>	Reakcje alergiczne  Reakcje anafilaktyczne	  Reakcje alergiczne
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	<i>Często</i>  <i>Niezbyt często</i>  <i>Bardzo rzadko</i>	Hiperglikemia  Hipoglikemia, zmniejszone łaknienie	   Hiperglikemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	<i>Niezbyt często</i>    <i>Rzadko</i>	Bezsenność Koszmary senne	Depresja, zmiany nastroju (w tym lęk), bezsenność   Dezorientacja
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	<i>Często</i>    <i>Niezbyt często</i>    <i>Rzadko</i>    <i>Bardzo rzadko</i>    <i>Nieznana</i>	Ból głowy    Zawroty głowy, parestezje, niedoczulica, zaburzenia smaku, amnezja,  Neuropatia obwodowa   Miastenia	Senność, zawroty głowy, ból głowy (szczególnie w początkowym okresie leczenia)   Omdlenia, drżenie, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje    Wzmożone napięcie (mięśni), neuropatia obwodowa  Zaburzenia pozapiramidowe

<b>Klasyfikacja Układów i Narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działania niepożądane atorwastatyny</b>	<b>Działania niepożądane amlodypiny</b>
<b>Zaburzenia oka</b>	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i> <i>Rzadko</i> <i>Nieznana</i>	Niewyraźne widzenie Zaburzenia widzenia Miastenia oczna	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	<i>Niezbyt często</i> <i>Bardzo rzadko</i>	Szumy uszne Utrata słuchu	Szumy uszne
<b>Zaburzenia serca</b>	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i> <i>Bardzo rzadko</i>		Kołatanie serca Zaburzenia rytmu serca (w tym bradykardia, częstoskurcz komorowy i migotanie przedsionków) Zawał mięśnia sercowego
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i> <i>Rzadko</i> <i>Bardzo rzadko</i>	Zapalenie naczyń krwionośnych	Nagłe zaczerwienienie twarzy Niedociśnienie tętnicze Zapalenie naczyń krwionośnych
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>	Ból gardła i krtani, krwawienie z nosa	Duszność Kaszel, nieżyt nosa
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i> <i>Bardzo rzadko</i>	Biegunka, zaparcia, wzdęcia, nudności, niestrawność Wymioty, ból w nadbrzuszu i podbrzuszu, odbijanie się, zapalenie trzustki	Ból brzucha, nudności, niestrawność, zmiana rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcia) Wymioty, suchość w ustach Zapalenie trzustki, nieżyt żołądka, przerost dziąseł
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	<i>Niezbyt często</i> <i>Rzadko</i> <i>Bardzo rzadko</i>	Zapalenie wątroby Cholestaza Niewydolność wątroby	Zapalenie wątroby, żółtaczką



<b>Klasyfikacja Układów i Narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działania niepożądane atorwastatyny</b>	<b>Działania niepożądane amlodypiny</b>
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	<i>Niezbyt często</i>	Pokrzywka, łysienie, wysypka skórna, świąd	Łysienie, plamica, zmiana koloru skóry, wzmożona potliwość, świąd, wysypka, osutka, pokrzywka
	<i>Rzadko</i>	Obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzowa (w tym rumień wielopostaciowy), zespół Stevensa-Johnsona oraz martwica toksyczno-rozpływna naskórka, liszajowata reakcja polekowa	
	<i>Bardzo rzadko</i>		Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło
	<i>Nieznana</i>		Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	<i>Często</i>	Bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn, kurcze mięśni, obrzęk stawów, ból pleców	Obrzęk kostek, kurcze mięśni
	<i>Niezbyt często</i>	Ból szyi, zmęczenie mięśni	Bóle stawów, bóle mięśni, ból pleców
	<i>Rzadko</i>	Miopatia, zapalenie mięśni, rabdomioliza, Zerwanie mięśni, Zapalenie ścięgna, niekiedy powikłane zerwaniem ścięgna	
	<i>Bardzo rzadko</i>	Zespół toczniopodobny	
	<i>Nieznana</i>	Immuno zależna miopatia martwicza*	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	<i>Niezbyt często</i>		Zaburzenia mikcji, moczenie nocne, częstomocz
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	<i>Niezbyt często</i>		Impotencja, ginekomastia
	<i>Bardzo rzadko</i>	Ginekomastia	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	<i>Bardzo często</i>		Obrzęki
	<i>Często</i>		Zmęczenie, osłabienie

Klasyfikacja Układów i Narządów	Częstość	Działania niepożądane atorwastatyny	Działania niepożądane amlodypiny
	<i>Niezbyt często</i>	Złe samopoczucie, osłabienie, ból w klatce piersiowej, obrzęki obwodowe, zmęczenie, gorączka	Ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie
<b>Badania diagnostyczne</b>	<i>Często</i>	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby** Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej***	
	<i>Niezbyt często</i>	Leukocyturia, zwiększenie masy ciała	Zwiększenie masy ciała zmniejszenie masy ciała
	<i>Bardzo rzadko</i>		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych****

\* Patrz punkt 4.4.

\*\*Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u pacjentów otrzymujących atorwastatynę obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi. Zmiany te były przeważnie łagodne, przemijające i niewymagające przerwania leczenia. Istotne klinicznie zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi (ponad 3-krotnie powyżej wartości prawidłowych) występowało u 0,8% pacjentów otrzymujących atorwastatynę. Zwiększenie to było zależne od dawki leku i odwracalne u wszystkich pacjentów.

\*\*\* W badaniach klinicznych, podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, obserwowano zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) (przewyższające 3-krotnie górną granicę wartości uznanych za prawidłowe) u 2,5% pacjentów przyjmujących atorwastatynę. Ponad 10-krotne zwiększenie aktywności CPK wystąpiło u 0,4% pacjentów otrzymujących atorwastatynę (patrz punkt 4.4).

\*\*\*\* Głównie odpowiadające cholestazie.

#### Dzieci i młodzież

Profil działań niepożądanych u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat leczonych atorwastatyną był na ogół podobny do profilu pacjentów, którzy otrzymywali placebo. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi w obydwu grupach, niezależnie od oceny związku przyczynowego, były zakażenia. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu na wzrost i dojrzewanie płciowe w badaniu klinicznym, trwającym przez okres trzech lat, opartym na ogólnej ocenie dojrzewania i rozwoju, ocenie na podstawie skali Tannera oraz pomiarze wzrostu i wagi. Profil bezpieczeństwa i tolerancji u dzieci i młodzieży był podobny do znanego profilu bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny u pacjentów dorosłych.

Baza danych bezpieczeństwa klinicznego zawiera dane dotyczące 520 dzieci leczonych atorwastatyną, spośród których 7 pacjentów było w wieku < 6 lat, 121 pacjentów w wieku 6–9 lat, a 392 pacjentów w wieku 10–17 lat. Na podstawie dostępnych danych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci są podobne jak u pacjentów dorosłych.

Działania niepożądane charakterystyczne dla leków z tej grupy:

- Zaburzenia seksualne,
- Depresja,
- Pojedyncze przypadki śródmiąższowej choroby płuc, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii (patrz punkt 4.4),

- Cukrzyca: Częstość zależy od występowania lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy we krwi na czczo  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>, zwiększone stężenie trójglicerydów, nadciśnienie 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 zgłaszano przypadków przedawkowania.

### Amlodypina

Doświadczenia z umyślnym przedawkowaniem amlodypiny u ludzi są ograniczone.

#### *Objawy*

Dostępne dane sugerują, że poważne przedawkowanie może spowodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych i prawdopodobnie odruchową tachykardię. Zgłaszano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe niedociśnienie ogólnoustrojowe, aż do wstrząsu ze skutkiem śmiertelnym włącznie.

Rzadko notowano niekardiogeny obrzęk płuc w następstwie przedawkowania amlodypiny, mogący wystąpić z opóźnieniem (do 24-48 godzin po przyjęciu) i powodujący konieczność wspomagania oddychania. Czynniki predysponującymi mogą być wczesne działania resuscytacyjne (w tym przeciążenie płynami) mające na celu utrzymanie perfuzji i pojemności minutowej serca.

#### *Leczenie*

Klinicznie znamienne niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego podtrzymywania czynności układu sercowo-naczyniowego, w tym częstego monitorowania czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn i kontrolowania objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu.

Lek zwężający naczynia może przywrócić prawidłowe napięcie ścian naczyń i ciśnienie krwi pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego stosowania. Podawany dożylnie glukonian wapnia może wpływać korzystnie, zmniejszając blokadę kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach warto rozważyć płukanie żołądka. U zdrowych ochotników zastosowanie węgla aktywowanego do 2 godzin po podaniu 10 mg amlodypiny zmniejszało szybkość absorpcji amlodypiny.

Dializa najprawdopodobniej nie przyniesie spodziewanych korzyści, ponieważ amlodypina silnie wiąże się z białkami.

### Atorwastatyna

Nie jest określone specyficzne leczenie w przypadku przedawkowania atorwastatyny. W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie objawowe i jeśli zachodzi konieczność zastosować środki

podtrzymujące czynności życiowe. Należy wykonać badania czynności wątroby oraz monitorować aktywność fosfokinazy kreatynowej (CPK). Hemodializa nie zwiększy w znaczącym stopniu klirensu atorwastatyny, gdyż lek wiąże się w dużym stopniu z białkami osocza.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki zmniejszające stężenie lipidów, inhibitory reduktazy HMG-CoA w połączeniach z innymi lekami (atorwastatyna i amlodypina).

Kod ATC: C10BX03

#### Atorwastatyna

Atorwastatyna jest selektywnym, kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA - enzymu ograniczającego szybkość syntezy cholesterolu, katalizującego przemianę 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu będącego prekursorem steroli, w tym cholesterolu. W wątrobie trójglicerydy i cholesterol są wbudowywane w lipoproteiny bardzo niskiej gęstości (VLDL) i przenoszone w osoczu do tkanek obwodowych. Powstające z VLDL lipoproteiny niskiej gęstości (LDL) są katabolizowane głównie za pośrednictwem receptorów o wysokim powinowactwie do LDL (receptorów LDL).

Atorwastatyna zmniejsza stężenie cholesterolu w osoczu i lipoprotein w surowicy poprzez hamowanie reduktazy HMG-CoA, co w efekcie hamuje biosyntezę cholesterolu w wątrobie i prowadzi do zwiększenia liczby receptorów LDL na powierzchni błony komórkowej hepatocytów nasilając w ten sposób wychwyt i katabolizm LDL.

Atorwastatyna zmniejsza wytwarzanie LDL oraz ilość cząsteczek LDL. Atorwastatyna prowadzi do nasilonego i utrzymującego się wzrostu aktywności receptora LDL i jednocześnie do korzystnych zmian jakościowych krążących cząsteczek LDL. Atorwastatyna skutecznie zmniejsza stężenie cholesterolu LDL u pacjentów z homozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, którzy zazwyczaj nie reagują na leczenie zmniejszające stężenie lipidów we krwi.

W badaniu nad zależnością odpowiedzi od wielkości dawki wykazano, że atorwastatyna zmniejsza stężenie całkowitego cholesterolu (30-46%), cholesterolu LDL (41-61%), apolipoproteiny B (34-50%) i trójglicerydów (14-33%). W różnym stopniu zwiększa stężenia cholesterolu HDL i apolipoproteiny A1. Wyniki te potwierdzają się w przypadku pacjentów z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną, postaciami hipercholesterolemii innymi niż rodzinna oraz hiperlipidemiami mieszanymi, w tym u pacjentów z cukrzycą insulinoniezależną.

Udowodniono, że zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i apolipoproteiny B zmniejsza ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych.

#### Homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna

Przeprowadzono ośmiotygodniowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie typu „compassionate-use” z możliwością dowolnego wydłużenia czasu leczenia, z udziałem 335 pacjentów, spośród których 89 cierpiało na homozygotyczną hipercholesterolemię rodzinną. W tej grupie pacjentów, średnie obniżenie stężenia cholesterolu LDL wynosiło około 20%. Atorwastatynę stosowano w dawkach do 80 mg/dobę.

#### Miażdżyca

W badaniu REVERSAL (ang. Reversing Atherosclerosis with Aggressive Lipid-Lowering Study) wpływ intensywnego leczenia hipolipemizującego atorwastatyną w dawce 80 mg w porównaniu ze standardowym leczeniem hipolipemizującym prawastatyną w dawce 40 mg na miażdżycę tętnic

wieńcowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca oceniano podczas angiografii za pomocą ultrasonografii wewnątrznaczyniowej (IVUS) . W tym randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu kontrolowanym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, IVUS wykonywano podczas pierwszej wizyty oraz po 18 miesiącach leczenia u 502 pacjentów. W grupie leczonej atorwastatyną (n=253) nie stwierdzono progresji miażdżycy.

Mediana procentowej zmiany całkowitej objętości blaszek miażdżycowych w stosunku do wartości wyjściowych (pierwszorzędowe kryterium badania) wynosiła -0,4% (p=0,98) w grupie leczonej atorwastatyną i +2,7% (p=0,001) w grupie leczonej prawastatyną (n=249). Skuteczność atorwastatyny, w porównaniu do prawastatyny, okazała się statystycznie znamienna (p=0,02). W tym badaniu nie analizowano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na sercowo-naczyniowe punkty końcowe (takie jak konieczność przeprowadzenia rewaskularyzacji, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zgon wieńcowy).

W grupie leczonej atorwastatyną stężenie cholesterolu LDL uległo zmniejszeniu z wartości wyjściowej wynoszącej średnio  $3,98 \pm 0,7$  mmol/l ( $150 \pm 28$  mg/dl) do wartości wynoszącej średnio  $2,04 \pm 0,8$  mmol/l ( $78,9 \pm 30$  mg/dl), a w grupie leczonej prawastatyną - z wartości wyjściowej wynoszącej średnio  $3,89 \pm 0,7$  mmol/l ( $150 \pm 26$  mg/dl) do wartości wynoszącej średnio  $2,85 \pm 0,7$  mmol/l ( $110 \pm 26$  mg/dl) (p<0,0001). Atorwastatyna powodowała też znamienne zmniejszenie średniego stężenia cholesterolu całkowitego o 34,1% (prawastatyna o -18,4%, p<0,0001), średniego stężenia trójglicerydów o 20% (prawastatyna o -6,8%, p<0,0009) i średniego stężenia apolipoproteiny B o 39,1% (prawastatyna o -22,0%, p<0,0001). Stosowanie atorwastatyny prowadziło do zwiększenia średniego stężenia cholesterolu HDL o 2,9% (prawastatyna o +5,6%, wartość p nieznamienna statystycznie). W grupie leczonej atorwastatyną stwierdzono ponadto zmniejszenie stężenia CRP średnio o 36,4%, podczas gdy w grupie leczonej prawastatyną spadek ten wynosił średnio 5,2% (p<0,0001).

Ponieważ opisane wyniki uzyskano po dawce 80 mg, nie można ich ekstrapolować na mniejsze dawki.

Profil bezpieczeństwa i tolerancja w obu grupach były porównywalne.

W tym badaniu nie analizowano wpływu intensywnego leczenia hipolipemizującego na główne sercowo-naczyniowe punkty końcowe. Dlatego też znaczenie kliniczne uzyskanych wyników w odniesieniu do pierwotnej i wtórnej prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych jest nieznane.

### Ostry zespół wieńcowy

W badaniu MIRACL poddano ocenie stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg u 3086 pacjentów (atorwastatyna: n=1538; placebo: n=1548) z ostrym zespołem wieńcowym (zawał mięśnia sercowego bez załamka Q lub niestabilna dławica piersiowa). Leczenie rozpoczynano w fazie ostrej po przyjęciu do szpitala i prowadzono przez okres 16 tygodni. Stosowanie atorwastatyny w dawce 80 mg/dobę wydłużało czas do osiągnięcia złożonego głównego punktu końcowego, na który składały się: zgon bez względu na przyczynę, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zatrzymanie akcji serca zakończone skuteczną resuscytacją lub dławica piersiowa z towarzyszącymi cechami niedokrwienia mięśnia sercowego wymagająca hospitalizacji. Stwierdzono redukcję ryzyka wynoszącą 16% (p=0,048), co wynikało głównie ze zmniejszenia o 26% częstości ponownych hospitalizacji z powodu dławicy piersiowej z cechami niedokrwienia mięśnia sercowego (p=0,018). W przypadku żadnego z pozostałych drugorzędowych punktów końcowych nie osiągnięto poziomu znamienności statystycznej (łącznie -placebo: 22,2%, atorwastatyna: 22,4%).

Profil bezpieczeństwa stosowania atorwastatyny w badaniu MIRACL pokrywał się z profilem opisanym w punkcie 4.8.

### Zapobieganie chorobom sercowo-naczyniowym

Wpływ atorwastatyny na zakończoną zgonem i niezakończoną zgonem chorobę wieńcową oceniano w randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby ASCOT-LLA (ang. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm). W badaniu

uczestniczyli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, w wieku 40 - 79 lat, z ujemnym wywiadem w kierunku zawału mięśnia sercowego oraz leczenia dławicy piersiowej, oraz ze stężeniem cholesterolu całkowitego wynoszącym  $\leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzono przynajmniej 3 wcześniej ustalone czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego: płeć męską, wiek  $\geq 55$  lat, palenie tytoniu, cukrzycę, dodatni wywiad w kierunku występowania choroby wieńcowej u krewnego pierwszego stopnia, TC:HDL-C  $> 6$ , chorobę naczyń obwodowych, przerost lewej komory, przebyty incydent mózgowo-naczyniowy, swoiste zmiany w EKG, białkomocz lub albuminurię. Nie u wszystkich pacjentów włączonych do badania ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego oceniano jako wysokie.

Pacjenci otrzymywali leki przeciwnadciśnieniowe (amlodypinę albo atenolol) oraz atorwastatinę w dawce 10 mg na dobę (n=5168) lub placebo (n=5137).

Stopień redukcji ryzyka bezwzględnego i względnego w wyniku stosowania atorwastatyny przedstawiał się następująco:

<b>Zdarzenie</b>	<b>Redukcja względnego ryzyka (%)</b>	<b>Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs placebo)</b>	<b>Redukcja bezwzględnego ryzyka<sup>1</sup> (%)</b>	<b>Wartość p</b>
Zakończona zgonem choroba niedokrwienna i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	36%	100 vs. 154	1,1%	0,0005
Zdarzenia sercowo-naczyniowe i zabiegi rewaskularyzacji łącznie	20%	389 vs. 483	1,9%	0,0008
Zdarzenia wieńcowe łącznie	29%	178 vs 247	1,4%	0,0006
<sup>1</sup> W oparciu o różnicę w zakresie częstości poszczególnych zdarzeń mających miejsce w okresie obserwacyjnym, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,3 lata.				

Śmiertelność całkowita oraz śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych nie uległy znamiennej zmianie (śmiertelność całkowita: 185 zgonów w grupie leczonej atorwastatiną i 212 w grupie placebo, p=0,17; śmiertelność z przyczyn krążeniowych: 74 zgony w grupie leczonej atorwastatiną i 82 w grupie placebo, p=0,51). W analizie podgrup wydzielonych ze względu na płeć (81% mężczyzn, 19% kobiet) stwierdzono korzystne działanie atorwastatyny u mężczyzn, lecz nie u kobiet - prawdopodobnie ze względu na niską częstość zdarzeń w podgrupie kobiet. Chociaż śmiertelność całkowita i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych były liczbowo wyższe u kobiet (śmiertelność całkowita: 38 zgonów w grupie leczonej atorwastatiną i 30 w grupie placebo; śmiertelność z przyczyn krążeniowych: 17 zgonów w grupie leczonej atorwastatiną i 12 w grupie placebo), różnice nie były statystycznie istotne. Stwierdzono natomiast istotną zależność skuteczności leczenia od stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego. Ryzyko wystąpienia głównego punktu końcowego (zakończona zgonem choroba niedokrwienna serca i zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem) uległo istotnej redukcji w wyniku stosowania atorwastatyny u pacjentów leczonych amlodypiną [HR 0,47 (0,32-0,69), p=0,00008], czego nie obserwowano w przypadku pacjentów leczonych atenololem [HR 0,83 (0,59-1,17), p=0,287].

Wpływ atorwastatyny na zakończoną zgonem i niezakończoną zgonem chorobę układu sercowo-naczyniowego oceniano też w badaniu CARDS (ang. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), które było randomizowanym, wielośrodkowym, kontrolowanym placebo badaniem prowadzonym w warunkach podwójnie ślepej próby u pacjentów z cukrzycą typu 2, w wieku od 40 do 75 lat, z ujemnym wywiadem w kierunku chorób układu krążenia oraz stężeniem cholesterolu LDL wynoszącym  $\leq 4,14$  mmol/l ( $\leq 160$  mg/dl) i stężeniem TG wynoszącym  $\leq 6,78$  mmol/l ( $\leq 600$  mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzano przynajmniej jeden z następujących czynników ryzyka: nadciśnienie tętnicze, aktualne palenie tytoniu, retinopatię, mikroalbuminurię lub makroalbuminurię.

Pacjenci otrzymywali atorwastatinę w dawce 10 mg na dobę (n=1428) albo placebo (n=1410) przez okres obserwacji, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,9 lat.

Stopień redukcji ryzyka bezwzględnego i względnego w wyniku stosowania atorwastatyny przedstawiał się następująco:

<i><b>Zdarzenie</b></i>	<i><b>Redukcja względnego ryzyka (%)</b></i>	<i><b>Liczba zdarzeń (atorwastatyna vs placebo)</b></i>	<i><b>Redukcja bezwzględnego ryzyka<sup>1</sup> (%)</b></i>	<i><b>Wartość p</b></i>
<p>Duże zdarzenia sercowo- 37% 83 vs 127 3,2% 0,0010 naczyniowe (zakończony lub niezakończony zgonem ostry zawał mięśnia sercowego, niemy zawał mięśnia sercowego, zgon z powodu ostrej postaci choroby wieńcowej, niestabilna dławica piersiowa, CABG, PTCA, rewaskularyzacja, udar mózgu)</p>	37%	83 vs 127	3,2%	0,0010
<p>Zawał mięśnia sercowego 42% 38 vs 64 1,9% 0,0070 (zakończony lub niezakończony zgonem ostry zawał mięśnia sercowego, niemy zawał mięśnia sercowego)</p>	42%	38 vs 64	1,9%	0,0070
<p>Udary mózgu (zakończone i niezakończone zgonem)</p>	48%	21 vs 39	1,3%	0,0163

<sup>1</sup> W oparciu o różnicę w zakresie częstości poszczególnych zdarzeń mających miejsce w okresie obserwacyjnym, którego mediana czasu trwania wynosiła 3,9 lat.

CABG = pomostowanie aortalno-wieńcowe, PTCA = przezskórna angioplastyka wieńcowa.

Nie stwierdzono żadnych różnic w skuteczności leczenia w zależności od płci, wieku ani wyjściowego stężenia cholesterolu LDL. Stwierdzono korzystny trend w odniesieniu do wskaźnika śmiertelności (82 zgony w grupie placebo i 61 zgony w grupie leczonej atorwastatyną, p=0,0592).

Powtórny udar mózgu

W badaniu SPARCL (ang. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels - Zapobieganie Udarom Mózgu przez Znaczne Obniżenie Poziomu Cholesterolu) oceniano wpływ podawania atorwastatyny w dawce 80 mg na dobę lub placebo na występowanie udaru mózgu u 4731 pacjentów, którzy przebyli udar mózgu lub przemijające epizody niedokrwienia mózgu w ciągu ostatnich 6 miesięcy bez choroby niedokrwiennej serca w wywiadzie. W grupie pacjentów było 60% mężczyzn, wiek 21-92 lat (średnia wieku 63 lata) ze średnim wyjściowym stężeniem LDL 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Średnie stężenie cholesterolu LDL wynosiło 73 mg/dl (1,9 mmol/l) w trakcie leczenia atorwastatyną, a w grupie otrzymującej placebo 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,9 roku.

Atorwastatyna w dawce 80 mg zmniejszała ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego w postaci śmiertelnych lub niezakończonych zgonem udarów mózgu o 15% (HR 0,85, 95% CI 0,72-1,00,  $p = 0,05$  i 0,84, 95% CI, 0,71-0,99,  $p = 0,03$ , po korekcie uwzględniającej charakterystykę wyjściową pacjentów) w porównaniu do placebo. Śmiertelność niezależnie od przyczyny wynosiła 9,1% (216 / 2365) dla atorwastatyny w porównaniu z 8,9% (211 / 2366) w grupie placebo.

W analizie post-hoc, atorwastatyna w dawce 80 mg w porównaniu do placebo zmniejszyła częstość występowania niedokrwienych udarów mózgu (218/2365, 9,2% vs 274 / 2366, 11,6%,  $p = 0,01$ ) i zwiększyła częstość występowania krwotocznych udarów mózgu (55/2365, 2,3% vs 33 / 2366, 1,4%,  $p = 0,02$ ).

- Ryzyko krwotocznego udaru mózgu było zwiększone u pacjentów, z przebytym wcześniej udarem krwotocznym (7/45 dla atorwastatyny w porównaniu do 2/48 w grupie placebo, HR 4,06, 95% CI, 0,84-19,57), a ryzyko wystąpienia niedokrwienego udaru mózgu było podobne dla obu grup (3/45 w grupie leczonej atorwastatyną w porównaniu do 2/48 w grupie placebo, HR 1,64, 95% CI, 0,27-9,82).
- Ryzyko krwotocznego udaru mózgu było zwiększone u pacjentów z przebytym wcześniej udarem lakunarnym, (20/708 w grupie otrzymującej atorwastatynę w porównaniu z 4/701 w grupie placebo, HR 4,99, 95% CI, 1,71-14,61), natomiast ryzyko wystąpienia niedokrwienego udaru mózgu zmniejszyło się w tej grupie pacjentów (79/708 w grupie otrzymującej atorwastatynę w porównaniu do 102/701 w grupie placebo, HR 0,76, 95% CI, 0,57-1,02). Jest możliwe, że ryzyko netto wystąpienia udaru mózgu jest zwiększone u pacjentów, u których wystąpił wcześniej lakunarny zawał mózgu i którzy otrzymują atorwastatynę w dawce 80 mg/dobę.

Ogólna śmiertelność niezależnie od przyczyny wynosiła 15,6% (7/45) dla atorwastatyny w porównaniu do 10,4% (5/48) w podgrupie pacjentów, u których wystąpił wcześniej krwotoczny udar mózgu. Ogólna śmiertelność niezależnie od przyczyny wynosiła 10,9% (77/708) dla atorwastatyny w porównaniu do 9,1% (64/701) w grupie placebo w podgrupie pacjentów, u których wystąpił wcześniej lakunarny zawał mózgu.

### Dzieci i młodzież

#### *Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna u dzieci w wieku 6 - 17 lat*

W 8-tygodniowym, otwartym badaniu dokonano oceny właściwości farmakokinetycznych, farmakodynamicznych oraz profilu bezpieczeństwa i tolerancji atorwastatyny u dzieci i młodzieży z genetycznie potwierdzoną heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i wyjściowym stężeniem LDL-C  $\geq 4$  mmol/l. Do badania włączono w sumie 39 dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat. Kohorta A liczyła 15 dzieci w wieku od 6 do 12 lat w stadium 1 wg skali Tannera. Kohorta B liczyła 24 dzieci w wieku od 10 do 17 lat w stadium  $\geq 2$  wg skali Tannera.

Początkowa dawka atorwastatyny w Kohorcie A wynosiła 5 mg na dobę w postaci tabletki do żucia, a w Kohorcie B - 10 mg na dobę w postaci tabletki. Dopuszczano podwojenie dawki atorwastatyny, jeśli u pacjenta nie osiągnięto docelowego stężenia LDL-C of  $< 3,35$  mmol/l w tygodniu 4 i jeśli lek był dobrze tolerowany.



W tygodniu 2 zaobserwowano zmniejszenie średnich wartości LDL-C, TC, VLDL-C i Apo B u wszystkich pacjentów. U pacjentów, którym podawano podwójną dawkę, obserwowano dodatkowe zmniejszenie już po 2 tygodniach, podczas pierwszej oceny po zwiększeniu dawki. Średnie procentowe zmniejszenie wartości parametrów lipidów było podobne w obu kohortach, niezależnie od tego, czy pacjenci przyjmowali dawkę początkową czy dawkę podwójną. W tygodniu 8 średnia procentowa zmiana w stosunku do początkowego stężenia LDL-C i TC wynosiła odpowiednio około 40% i 30% w całym zakresie dawkowania.

W drugim otwartym badaniu klinicznym prowadzonym u jednej grupy pacjentów wzięło udział 271 dzieci i młodzieży, zarówno płci męskiej, jak i żeńskiej, w wieku od 6 do 15 lat z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną. Uczestnicy badania byli leczeni atorwastatyną przez okres do trzech lat. Warunkiem włączenia do badania było występowanie potwierdzonej heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej i początkowe stężenie LDL-C  $\geq 4$  mmol/l (około 152 mg/dl). W badaniu wzięło udział 139 dzieci w stadium rozwojowym 1 w skali Tannera (w wieku od 6 do 10 lat). Początkowa dawka atorwastatyny u dzieci poniżej 10 lat wynosiła 5 mg (raz na dobę w postaci tabletki do rozgryzania i żucia). Początkowa dawka atorwastatyny u dzieci w wieku 10 lat i starszych wynosiła 10 mg (raz na dobę). U wszystkich dzieci istniała możliwość zwiększenia dawki do osiągnięcia docelowego stężenia LDL-C  $< 3,35$  mmol/l. Średnia ważona dawka u dzieci w wieku od 6 do 9 lat wynosiła 19,6 mg, natomiast średnia ważona dawka u dzieci w wieku 10 lat i starszych wynosiła 23,9 mg.

Średnia (+/- SD) wyjściowa wartość LDL-C wynosiła 6,12 (1,26) mmol/l, co w przybliżeniu równo było 233 (48) mg/dl. Ostateczne wyniki przedstawia tabela zamieszczona poniżej.

Uzyskane dane potwierdziły brak wpływu produktu leczniczego na którykolwiek z parametrów wzrostu i rozwoju (tj. wzrost, wagę, wskaźnik BMI, stadium rozwoju według skali Tannera, ocenę ogólnego rozwoju i dojrzewania) u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną leczonych atorwastatyną przez okres trwania badania obejmujący 3 lata. Nie odnotowano wpływu produktu leczniczego na wzrost, wagę ani BMI u pacjentów podzielonych według wieku, płci i wizyt.

<b>Działanie atorwastatyny obniżające stężenie lipidów u dorastających chłopców i dziewcząt z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (mmol/l)</b>						
Punkt czasowy	N	TC (SD)	LDL-C (SD)	HDL-C (SD)	TG (SD)	Apo B (SD)#
Początek badania	271	7,86(1,30)	6,12(1,26)	1,314(0,2663)	0,93(0,47)	1,42(0,28)**
Miesiąc 30	206	4,95(0,77)*	3,25(0,67)	1,327(0,2796)	0,79(0,38)*	0,90(0,17)*
Miesiąc 36/ET	240	5,12(0,86)	3,45(0,81)	1,308(0,2739)	0,78(0,41)	0,93(0,20)***
TC = cholesterol całkowity; LDL-C = lipoproteina o niskiej gęstości C; HDL-C = lipoproteina o wysokiej gęstości C; TG = trójglicerydy; Apo B = apolipoproteina B; „Miesiąc 36/ET” obejmował dane z ostatniej wizyty w przypadku pacjentów, którzy zakończyli swój udział w badaniu przed ustalonym punktem czasowym 36 miesięcy, jak również pełne dane z 36 miesięcy w przypadku pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu przez 36 miesięcy; „*” = Miesiąc 30 N dla tego parametru wyniosła 207; „**” = Początek badania N dla tego parametru wyniosła 270; „***” = Miesiąc 36/ET N dla tego parametru wyniosła 243; „#” = g/l dla Apo B.						

#### *Heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna u dzieci w wieku 10 - 17lat*

W badaniu kontrolowanym placebo z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, po którym nastąpiła faza otwarta obserwacji, wzięło udział 187 chłopców i miesięczkujących dziewcząt w wieku 10-17 lat (średni wiek 14,1 lat) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną (FH) lub ciężką hipercholesterolemią. Uczestników badania przydzielono losowo do grupy przyjmującej atorwastatynę (n=140) lub placebo (n=47) przez okres 26 tygodni. Następnie wszyscy uczestnicy przyjmowali atorwastatynę przez kolejne 26 tygodni. Przez pierwsze 4 tygodnie atorwastatynę podawano w dawce 10 mg (raz na dobę), a jeśli stężenie LDL-C wynosiło  $> 3,36$  mmol/l, dawkę zwiększano do 20 mg.

Podczas trwającej 26 tygodni podwójnie ślepej fazy badania atorwastatyna znacząco zmniejszyła całkowite stężenie cholesterolu, cholesterolu LDL, triglicerydów i apolipoproteiny B. Średnia uzyskana wartość cholesterolu LDL-C wynosiła 3,38 mmol/l (zakres: 1,81-6,26 mmol/l) w grupie atorwastatyny, w porównaniu do 5,91 mmol/l (zakres: 3,93-9,96 mmol/l) w grupie placebo podczas 26-tygodniowej podwójnie ślepej fazy badania.

W dodatkowym badaniu atorwastatyny i kolestypolu u pacjentów w wieku 10-18 lat z hipercholesterolemią, wykazano, że atorwastatyna (n=25) powodowała znaczne zmniejszenie stężenia LDL-C w tygodniu 26 ( $p<0,05$ ) w porównaniu do kolestypolu (n=31).

W badaniu dotyczącym stosowania niezarejestrowanego leku w wyjątkowych wypadkach, u pacjentów z ciężką hipercholesterolemią (w tym homozygotyczną hipercholesterolemią) wzięło udział 46 dzieci leczonych atorwastatyną w dawce zależnej od reakcji na terapię (niektórzy pacjenci otrzymywali 80 mg atorwastatyny na dobę). W badaniu, które trwało trzy lata uzyskano zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o 36%.

Nie ustalono długoterminowej skuteczności leczenia atorwastatyną w okresie dziecięcym, skutkującej zmniejszeniem zachorowalności i śmiertelności w wieku dorosłym.

Europejska Agencja ds. Produktów Leczniczych zniosła obowiązek zgłaszania wyników badań nad atorwastatyną u dzieci w wieku od 0 do poniżej 6 lat w leczeniu heterozygotycznej hipercholesterolemii i u dzieci w wieku od 0 do poniżej 18 lat w leczeniu homozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej, hipercholesterolemii złożonej (mieszanej), hipercholesterolemii pierwotnej oraz prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych (patrz punkt 4.2).

### Amlodypina

Amlodypina jest antagonistą wapnia z grupy pochodnych dihydropirydyny (bloker wolnego kanału wapniowego lub antagonistą jonu wapniowego), hamującym napływ jonów wapnia do komórek mięśnia serca i mięśni gładkich ścian naczyń krwionośnych.

Mechanizm działania obniżającego ciśnienie tętnicze krwi polega na bezpośrednim wpływie amlodypiny na mięśniówkę gładką ścian naczyń.

Nie jest w pełni wyjaśnione korzystne działanie amlodypiny w dusznicy bolesnej, jednak związek ten zmniejsza całkowite obciążenie niedokrwienne poprzez dwa niżej opisane mechanizmy:

- Amlodypina, rozszerzając tętniczki obwodowe, obniża całkowity opór obwodowy (afterload). Ponieważ częstość skurczów serca pozostaje niezmienną, działanie to zmniejsza zużycie energii przez mięsień sercowy i jego zapotrzebowanie na tlen.
- Mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie obejmuje także rozszerzenie głównych tętnic i tętniczek wieńcowych, zarówno w obszarach niedokrwienia, jak i prawidłowo ukrwionych. Rozszerzenie naczyń wieńcowych zwiększa dopływ tlenu do mięśnia serca u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (dławica Prinzmetal).

U chorych z nadciśnieniem tętniczym podawanie leku raz na dobę powoduje klinicznie znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, przez cały 24-godzinny okres obserwacji. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownych spadków ciśnienia tętniczego.

U chorych z chorobą niedokrwinną serca podanie amlodypiny w jednej dawce dobowej wydłuża całkowity czas wysiłku fizycznego, czas do wystąpienia bólu wieńcowego oraz czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm w EKG wysiłkowym. Podczas stosowania leku zmniejsza się też częstość występowania ataków dusznicy oraz zmniejsza się liczba stosowanych tabletek nitrogliceryny.

Nie stwierdzono, by amlodypina powodowała jakiegokolwiek niekorzystne efekty metaboliczne ani zmieniała profil lipidowy osocza. Amlodypinę można stosować u chorych z astmą oskrzelową, cukrzycą i dną moczanową.

### *Choroba niedokrwienność serca*

Skuteczność amlodypiny w zapobieganiu zdarzeniom klinicznym u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca oceniano w niezależnym, wielośrodkowym, randomizowanym badaniu

przebiegiem choroby, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, z udziałem 1997 pacjentów o nazwie CAMELOT (*ang. Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*). Przez 2 lata, wśród uczestników badania 663 osoby otrzymywały amlodypinę w dawce 5-10 mg, 673 osoby otrzymywały enalapryl w dawce 10-20 mg, a 655 osób otrzymywało placebo, poza standardowym leczeniem obejmującym statyny, leki beta-adrenolityczne, leki moczopędne i aspirynę. Główne wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w poniższej tabeli. Wyniki wskazują, że stosowanie amlodypiny było związane z rzadszymi hospitalizacjami z powodu dławicy piersiowej i rzadszym wykonywaniem zabiegów rewaskularyzacji u pacjentów z chorobą wieńcową.

<b>Częstość występowania istotnych efektów klinicznych w badaniu CAMELOT</b>					
<u>Wskaźnik występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, liczba przypadków (%)</u>				<u>Porównanie amlodypiny i placebo</u>	
Efekty	Amlodypina	Placebo	Enalapryl	Wskaźnik ryzyka (95% przedział ufności)	Wartość <i>P</i>
<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u>					
Niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Poszczególne elementy</u>					
Rewaskularyzacja wieńcowa	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalizacja z powodu dławicy	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Udar mózgu lub TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Zgon z powodów sercowo-naczyniowych	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Zatrzymanie krążenia ze skuteczną resuscytacją	0	4 (0,6)	1 (0,1)	Nie dotyczy	0,04
Świeżo rozpoznana choroba naczyń obwodowych	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Skróty: TIA – przemijający napad niedokrwienności

*Niewydolność serca:* Badania hemodynamiczne oraz próby wysiłkowe przeprowadzone u chorych z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA wykazały, że amlodypina nie pogorszenia stanu klinicznego chorych określonego poprzez zdolność do wykonywania wysiłku fizycznego, frakcję wyrzutową lewej komory oraz objawy kliniczne.

W badaniu kontrolowanym przeprowadzonym z użyciem placebo (PRAISE), u chorych z niewydolnością serca klasy III-IV wg NYHA leczonych digoksyną, lekami moczopędnymi i inhibitorami konwertazy angiotensyny wykazano, że zastosowanie amlodypiny nie zwiększa umieralności ani łącznie chorobowości i umieralności pacjentów z niewydolnością serca.

W dalszej obserwacji, w długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE-2), stosowanie amlodypiny u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca (NYHA III i IV) bez cech sugerujących podłoże niedokrwienne choroby, leczonych ustalonymi dawkami inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE-I), glikozydów naparstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu na całkowitą śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tej samej grupie pacjentów, stosowanie amlodypiny związane było ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płuc.

*Leczenie zapobiegające występowaniu zawałów serca (ALLHAT):* Przeprowadzono randomizowane, podwójnie zaślepięte badanie z oceną śmiertelności i chorobowości o nazwie: „Leczenie przeciwnadciśnieniowe i obniżające stężenie lipidów w celu zapobiegania zawałom serca” (ang. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack - ALLHAT). Porównywano nowoczesne strategie leczenia łagodnego i umiarkowanego nadciśnienia tętniczego, oparte na amlodypinie 2,5 mg – 10 mg na dobę (bloker kanału wapniowego) lub lizynoprylu 10 mg – 40 mg na dobę (inhibitor konwertazy angiotensyny) jako leków pierwszego rzutu ze strategią opartą na tiazydowym leku moczopędnym (chlortalidon 12,5 mg – 25 mg na dobę).

Do badania włączono ogółem 33 357 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku  $\geq 55$  lat, których następnie randomizowano i obserwowano średnio przez 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka choroby niedokrwiennej serca: zawał serca lub udar mózgu, który wystąpił ponad 6 miesięcy przed włączeniem do badania lub obecność innych objawów miażdżycy tętnic wieńcowych (51,5% pacjentów objętych badaniem), cukrzycę typu 2 (36,1% pacjentów), stężenie HDL-C  $< 35$  mg/dl (11,6% pacjentów), przerost lewej komory serca w badaniu EKG lub echokardiograficznym (20,9% pacjentów), palenie tytoniu (21,9% pacjentów).

Pierwszorzędowym złożonym punktem końcowym badania było wystąpienie choroby niedokrwiennej serca zakończonej zgonem oraz zawału serca bez skutku śmiertelnego. Nie stwierdzono różnic we wpływie na punkt końcowy badania pomiędzy strategią leczenia opartą na amlodypinie lub chlortalidonem (RR: 0,98; 95% CI: 0,90 – 1,07;  $p = 0,65$ ). Jednym z drugorzędowych punktów końcowych badania było wystąpienie niewydolności serca (część złożonego punktu końcowego sercowo-naczyniowego). Stwierdzono istotne statystycznie zwiększenie częstości wystąpienia niewydolności serca u pacjentów w grupie leczonej amlodypiną w porównaniu do grupy leczonej chlortalidonem (10,2% vs. 7,7%; RR: 1,38; 95% CI: 1,25 – 1,52;  $p < 0,001$ ). Nie stwierdzono natomiast istotnej statystycznie różnicy w śmiertelności ogólnej pomiędzy leczeniem amlodypiną i chlortalidonem (RR: 0,96; 95% CI: 0,89 – 1,02;  $p = 0,20$ ).

### Dzieci i młodzież

#### *Stosowanie u dzieci (w wieku 6 lat i starszych)*

W badaniu obejmującym 268 dzieci w wieku 6-17 lat z przeważającym wtórnym nadciśnieniem tętniczym, porównanie amlodypiny w dawce 2,5 mg i 5,0 mg z placebo wykazało, że obie dawki zmniejszały ciśnienie skurczowe znacząco bardziej niż placebo. Różnica pomiędzy tymi dwiema dawkami nie była statystycznie istotna.

Nie badano długoterminowego wpływu amlodypiny na wzrost, dojrzewanie i rozwój ogólny. Nie określono również długoterminowego wpływu amlodypiny podawanej w dzieciństwie na zmniejszenie chorobowości i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych po osiągnięciu dorosłości.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Atorwastatyna

#### Wchłanianie

Atorwastatyna po podaniu doustnym wchłania się szybko, osiągając największe stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) w czasie od 1 do 2 godzin. Stopień wchłaniania zwiększa się proporcjonalnie do wielkości dawki atorwastatyny. Biodostępność atorwastatyny w postaci podawanych doustnie tabletek powlekanych wynosi 95% w porównaniu do 99% biodostępności atorwastatyny podanej w postaci roztworu. Całkowita biodostępność atorwastatyny wynosi około 12%, a ogólnoustrojowa aktywność hamująca

reduktazę HMG-CoA wynosi około 30%. Mała ogólnoustrojowa dostępność jest przypisywana usuwaniu leku przez komórki błony śluzowej żołądka i jelit i (lub) efektowi pierwszego przejścia w wątrobie.

#### Dystrybucja

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

#### Metabolizm

Atorwastatyna jest metabolizowana przez cytochrom P-450 3A4 do pochodnych orto-parahydroksylowych i różnych produktów beta-oksydacji. Niezależnie od istnienia innych szlaków metabolicznych, związki te są dalej metabolizowane na drodze glukuronidacji. *In vitro*, hamowanie reduktazy HMG-CoA przez orto- i parahydroksylowe metabolity jest równoważne z hamowaniem przez atorwastatynę. Około 70% aktywności hamującej reduktazę HMG-CoA przypisuje się aktywnym metabolitom.

#### Eliminacja

Atorwastatyna jest metabolizowana w wątrobie i (lub) poza nią, natomiast wydalana jest głównie z żółcią. Jednakże atorwastatyna nie podlega w sposób istotny wątrobowo-jelitowej recyrkulacji. Średni okres półtrwania atorwastatyny w fazie eliminacji u ludzi wynosi około 14 godzin. Okres półtrwania działania hamującego reduktazę HMG-CoA wynosi około 20 do 30 godzin w związku z obecnością aktywnych metabolitów.

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

#### Specjalne grupy pacjentów

##### *Osoby w podeszłym wieku*

Stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu jest większe u zdrowych osób w podeszłym wieku niż u młodych dorosłych, zaś działanie zmniejszające stężenie lipidów było porównywalne w obu grupach.

##### *Dzieci i młodzież*

W otwartym, 8-tygodniowym badaniu udział wzięły dzieci (w wieku 6-17 lat) w stadium 1 wg skali Tannera (n=15) i stadium  $\geq 2$  wg skali Tannera (n=24) z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną i wyjściowym stężeniem cholesterolu LDL-C  $\geq 4$  mmol/l, którym podawano, odpowiednio 5 lub 10 mg atorwastatyny w postaci tabletek do żucia albo 10 lub 20 mg atorwastatyny w postaci tabletek powlekanych raz na dobę. Masa ciała była jedyną istotną współzmienną w populacyjnej analizie farmakokinetycznej atorwastatyny. Klirens atorwastatyny podawanej doustnie u dzieci był podobny do obserwowanego u dorosłych po wykonaniu skalowania allometrycznego z uwzględnieniem masy ciała. Obserwowano spójne zmniejszenie stężeń cholesterolu LDL-C i całkowitego cholesterolu w całym zakresie dawek atorwastatyny i o-hydroksyatorwastatyny.

##### *Płeć*

Stężenia atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów różnią się u kobiet i u mężczyzn (u kobiet  $C_{max}$  jest około 20% większe niż u mężczyzn, natomiast AUC jest o 10% mniejsze niż u mężczyzn). Różnice te nie miały istotnego znaczenia klinicznego, nie wystąpiły znaczące klinicznie różnice we wpływie na stężenie lipidów u kobiet i mężczyzn.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Choroba nerek nie wpływa na stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu oraz na skuteczność działania na gospodarkę lipidową.

### Zaburzenia czynności wątroby

Stężenie atorwastatyny i jej aktywnych metabolitów w osoczu jest znacznie zwiększone ( $C_{max}$  około 16 razy i AUC około 11 razy) u pacjentów z przewlekłym poalkoholowym uszkodzeniem wątroby (Child-Pugh B).

### Polimorfizm genu *SLCO1B1*

Wychwyt w hepatocytach wszystkich inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyny, przebiega przy udziale transportera OATP1B1. U pacjentów z polimorfizmem genu *SLCO1B1* występuje ryzyko zwiększonej ekspozycji na atorwastatynę, co może prowadzić do zwiększonego ryzyka rabdomiolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm genu kodującego OATP1B1 (*SLCO1B1* c.521CC) jest związany z 2,4-krotnie większą ekspozycją na atorwastatynę (AUC) w porównaniu do osób bez tej odmiany genotypu (c.521TT). U tych pacjentów możliwy jest również genetycznie upośledzony wychwyt atorwastatyny w hepatocytach. Ewentualne konsekwencje w odniesieniu do skuteczności leczenia nie są znane.

### Amlodypina

#### Wchłanianie

Po doustnym podaniu dawek terapeutycznych amlodypina wchłania się dobrze, a maksymalne stężenie we krwi występuje po 6-12 godzinach po podaniu dawki. Bezwzględna biodostępność ocenia się na 64-80%. Przyjmowanie posiłku nie wpływa na biodostępność amlodypiny.

#### Dystrybucja

Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. W badaniach *in vitro* wykazano, że amlodypina jest w około 97,5% wiązana przez białka osocza.

#### Metabolizm/eliminacja

Okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji amlodypiny w osoczu wynosi około 35-50 godzin i umożliwia dawkowanie raz na dobę. Amlodypina jest w znacznym stopniu metabolizowana w wątrobie do nieczynnych metabolitów. Około 10% leku jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem i tą samą drogą ulega wydaleniu około 60% metabolitów.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Zaburzenia czynności wątroby

Dostępne są tylko bardzo ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania amlodypiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z niewydolnością wątroby mają zmniejszony klirens amlodypiny, czego wynikiem jest dłuższy okres półtrwania oraz zwiększenie AUC o około 40-60%.

##### Osoby w podeszłym wieku

Maksymalne stężenie amlodypiny w surowicy występuje u osób w podeszłym wieku w takim samym czasie jak u młodszych pacjentów. W podeszłym wieku istnieje tendencja do zmniejszania się klirensu amlodypiny, co powoduje zwiększenie pola pod krzywą stężenia leku w czasie i przedłużenie okresu półtrwania eliminacji. U pacjentów z zastoinową niewydolnością serca pole pod krzywą stężenia leku w czasie i okres półtrwania eliminacji wzrastały odpowiednio do wieku.

##### Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne w populacji 74 dzieci w wieku od 1 roku do 17 lat z nadciśnieniem tętniczym (34 pacjentów w wieku 6-12 lat i 28 pacjentów w wieku 13-17 lat) otrzymujących dawki amlodypiny pomiędzy 1,25 i 20 mg zarówno raz na dobę, jak i dwa razy na dobę. U dzieci w wieku 6-12 lat i młodzieży w wieku 13-17 lat typowy klirens doustny (CL/F) wynosił odpowiednio u osób płci męskiej 22,5 i 27,4 l/h oraz u osób płci żeńskiej 16,4 i 21,3 l/h. Zaobserwowano dużą zmienność w ekspozycji między osobnikami. Dane zgłaszane dla dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

#### Atorwastatyna

Atorwastatyna nie wykazywała właściwości mutagennych ani właściwości klastogennych w zestawie 4 testów *in vitro* i jednej próbie *in vivo*. Atorwastatyna nie wykazywała działania rakotwórczego u szczurów, natomiast podczas stosowania dużych dawek u myszy (odpowiadających 6-11-krotnym zwiększeniem wartości AUC<sub>0-24</sub> w porównaniu do wartości u ludzi po zastosowaniu największych zalecanych dawek) stwierdzono występowanie gruczolaka wątrobowokomórkowego u samców i raka wątrobowokomórkowego u samic. Badania na zwierzętach wskazują, że inhibitory reduktazy HMG-CoA mogą wpływać na rozwój zarodków i płodów. U szczurów, królików i psów atorwastatyna nie miała wpływu na płodność i nie miała działania teratogennego, jednakże po zastosowaniu dawek szkodliwych dla matek obserwowano szkodliwe działanie na płody u szczurów i królików. U szczurów po zastosowaniu dużych dawek atorwastatyny u matek, obserwowano zwolniony rozwój potomstwa oraz zmniejszenie przeżywalności poporodowej. U szczurów stwierdzono przenikanie atorwastatyny przez łożysko. Ponadto u szczurów stężenie atorwastatyny w osoczu jest podobne do stężenia w mleku. Nie wiadomo, czy atorwastatyna i jej metabolity są wydzielane do mleka ludzkiego.

#### Amlodypina

##### *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 dawek mniej więcej 50-krotnie większych od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg masy ciała.

##### *Zaburzenia płodności*

Nie stwierdzono wpływu amlodypiny podawanej w dawkach do 10 mg/kg/dobę (w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, 8-krotnie\* większej od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi wynoszącej 10 mg) na płodność u szczurów (u samców przez 64 dni i samic przez 14 dni przed parowaniem). W innym badaniu z udziałem szczurów, w którym samcom szczurów podawano amlodypinę w postaci bezyłanu w dawce porównywalnej do dawki stosowanej u ludzi w przeliczeniu na mg/kg przez 30 dni, stwierdzono zarówno zmniejszenie stężenia hormonu folikulotropowego i testosteronu w osoczu jak również zmniejszenie gęstości nasienia i liczby dojrzałych spermatyd i komórek Sertoliego.

##### *Rakotwórczość, mutogeneza*

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 2-krotnie większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> 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.

\*W oparciu o masę ciała pacjenta wynoszącą 50 kg.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Rdzeń tabletki:

wapnia węglan,  
celuloza mikrokrystaliczna (typ 102),  
skrobia żelowana, kukurydziana,  
kroskarmeloza sodowa,

wapnia tlenek,  
karboksymetyloskrobia sodowa (typ A),  
hydroksypropyloceluloza,  
Polisorbat 80,  
krzemionka koloidalna bezwodna,  
magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Opadry II 85F 18422 White:  
alkohol poliwinylowy, częściowo hydrolizowany,  
tytanu dwutlenek (E171),  
makrogol 4000,  
talk

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

24 miesiące

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

30 i 90 tabletek powlekanych pakowanych w białe, nieprzezroczyste blistry  
PA/Aluminium/PVC//Aluminium oraz w pudełko.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21  
1103 Budapest  
Węgry

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

10 mg + 5 mg – 18573  
10 mg + 10 mg – 18574  
20 mg + 10 mg – 18576

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



Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.08.2011 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.08.2016 r.

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

18.01.2025 r.