

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amlodipine/Atorvastatin Krka, 5 mg + 10 mg, tabletki powlekane  
Amlodipine/Atorvastatin Krka, 10 mg + 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Amlodipine/Atorvastatin Krka 5 mg + 10 mg tabletki powlekane są białe, okrągłe, obustronnie wypukłe ze ściętymi brzegami o średnicy 6 mm.

Amlodipine/Atorvastatin Krka 10 mg + 10 mg tabletki powlekane są niebieskie, okrągłe, obustronnie wypukłe ze ściętymi brzegami.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

Amlodipine/Atorvastatin Krka należy stosować w sytuacji, gdy dieta i inne środki nefarmakologiczne są niewystarczające.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

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

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

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

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

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktu Amlodipine/Atorvastatin Krka z fibratami (patrz punkt 4.4 i 4.5).

#### Stosowanie u osób w podeszłym wieku

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

#### Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby

Amlodipine/Atorvastatin Krka jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

#### Pacjenci z niewydolnością nerek

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

#### Jednoczesne stosowanie z innymi lekami:

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

#### *Stosowanie u dzieci i młodzieży*

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności u dzieci i młodzieży.

Stosowanie produktu Amlodipine/Atorvastatin Krka nie jest więc zalecane w tych grupach pacjentów.

#### Sposób podawania

Amlodipine/Atorvastatin Krka przeznaczony jest do stosowania doustnego.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Amlodipine/Atorvastatin Krka jest przeciwwskazany u pacjentów:

- z nadwrażliwością na leki z grupy dihydropirydyn\*, substancje czynne: amlodypinę lub atorwastatynę oraz którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- z czynną chorobą wątroby lub niewyjaśnionym, utrzymującym się zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy, przekraczającym trzykrotnie górną granicę normy;
- w okresie ciąży, podczas karmienia piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży (patrz punkt 4.6);
- przyjmujących jednocześnie itrakonazol, ketokonazol i telitromycynę (patrz punkt 4.5);
- z nasilonym niedociśnieniem;
- ze wstrząsem (w tym wstrząsem kardiogenym);
- ze zwężeniem drogi odpływu z lewej komory (np. stenoza aortalna dużego stopnia);
- z hemodynamicznie niestabilną niewydolnością serca po przebyciu ostrego zawału serca.

\* amlodypina jest blokerem kanału wapniowego, pochodną dihydropirydyny

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

#### Niewydolność serca

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością serca.

W długoterminowym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca (klasa III i IV wg NYHA), wykazano zwiększenie częstości obrzęku płuc u pacjentów leczonych amlodypiną w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (patrz punkt 5.1). Antagonistów kanałów

wapniowych, w tym amlodypinę, należy stosować ostrożnie u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, gdyż mogą one zwiększać ryzyko przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

#### Działanie na wątrobę

Czynność wątroby należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia, okresowo podczas terapii oraz w momencie wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych sugerujących uszkodzenie wątroby. Po stwierdzeniu zwiększonej aktywności aminotransferaz należy monitorować ich aktywność do momentu powrotu do wartości prawidłowych.

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

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

Ze względu na zawartość atorwastatyny produkt Amlodipine/Atorvastatin Krka należy ostrożnie stosować u pacjentów nadużywających alkoholu, z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) chorobami wątroby w wywiadzie.

#### Działanie na mięśnie szkieletowe

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

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

#### Przed rozpoczęciem leczenia

Amlodipine/Atorvastatin Krka należy przepisywać ostrożnie pacjentom predysponowanym do wystąpienia rhabdomyolizy. Aktywność CK należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia statyną u pacjentów:

- z zaburzoną czynnością nerek,
- z niedoczynnością tarczycy,
- z dziedzicznymi chorobami mięśni w wywiadzie (również rodzinnym),
- u których doszło do wystąpienia objawów uszkodzenia mięśni po podaniu statyny lub fibratu w przeszłości,
- z chorobą wątroby w wywiadzie i (lub) osób spożywających duże ilości alkoholu,
- u osób w podeszłym wieku (powyżej 70 lat) konieczność wykonania takich badań powinna być rozpatrywana w kontekście innych czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia rhabdomyolizy,
- w sytuacjach, w których stężenie w osoczu może być zwiększone, np. interakcje (patrz punkt 4.5) oraz specjalne grupy pacjentów, w tym podgrupy genetyczne (patrz punkt 5.2).

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

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

#### Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej

Oznaczenia aktywności kinazy kreatynowej (CK) nie należy dokonywać bezpośrednio po intensywnym wysiłku fizycznym lub w przypadku współistnienia jakichkolwiek innych czynników, które mogłyby stanowić przyczynę zwiększenia aktywności i tym samym zaburzyć interpretację otrzymanego wyniku. Jeśli początkowa aktywność CK jest znacznie zwiększona (>5 razy powyżej górnej granicy normy), oznaczenie powinno zostać powtórzone po 5-7 dniach w celu potwierdzenia wyniku.

#### Podczas leczenia

- Pacjenci muszą zostać pouczeni, by bezzwłocznie zgłaszali fakt wystąpienia niewyjaśnionych bólów mięśniowych, bolesnych skurczów mięśni lub osłabienia siły mięśniowej, zwłaszcza, jeśli objawom tym towarzyszy złe samopoczucie lub gorączka.
- W przypadku wystąpienia powyższych objawów podczas leczenia produktem leczniczym Amlodipine/Atorvastatin Krka, należy oznaczyć aktywność CK. Jeśli aktywność jest istotnie zwiększona (ponad 5 razy powyżej górnej granicy normy), należy zaprzestać podawania leku.
- Jeśli dolegliwości mięśniowe są ciężkie i powodują znaczący dyskomfort w codziennym życiu, należy rozważyć zaprzestanie leczenia, nawet jeżeli aktywność CK nie przekracza pięciokrotnie górnej granicy normy.
- Po ustąpieniu dolegliwości i normalizacji aktywności CK można rozważyć powtórne zastosowanie produktu Amlodipine/Atorvastatin Krka w najmniejszej dawce i pod warunkiem ścisłego monitorowania leczenia.
- Leczenie produktem Amlodipine/Atorvastatin Krka musi być przerwane, jeśli wystąpi istotne zwiększenie aktywności CK (> 10 razy GGN) lub gdy wystąpi, bądź podejrzewa się rabdomiolizę.

Amlodypina nie wpływa na wyniki badań laboratoryjnych.

#### Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Podobnie jak w przypadku innych leków z grupy statyn, jednoczesne stosowanie produktu Amlodipine/Atorvastatin Krka z innymi produktami leczniczymi, mogącymi zwiększać stężenie atorwastatyny w osoczu, takimi jak silne inhibitory CYP3A4 lub białka transportujące (np. cyklosporyna, telitromycyna, klarytromycyna, delawirdyna, styrypentol, ketokonazol, worykonazol, itrakonazol, pozakonazol oraz inhibitory proteazy HIV, w tym rytonawir, lopinawir, atazanawir, indynawir, darunawir, itd.). Ryzyko miopatii może być również zwiększone podczas jednoczesnego stosowania gemfibrozylu i innych pochodnych kwasu fibrynowego, erytromycyny, niacyny oraz ezetymibu. W miarę możliwości należy rozważyć zastosowanie alternatywnych leków (niewchodzących w interakcje) zamiast wymienionych powyżej.

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

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

Nie zaleca się skojarzonego stosowania atorwastatyny z kwasem fusydowym. Podczas leczenia kwasem fusydowym wskazane może być tymczasowe zaprzestanie stosowania atorwastatyny (patrz punkt 4.5).

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

W analizie *post hoc* podtypów udaru mózgu u pacjentów bez choroby wieńcowej, u których niedawno miał miejsce udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny (TIA), stwierdzono większą częstość występowania udaru krwotocznego mózgu wśród pacjentów rozpoczynających leczenie atorwastatyną w dawce 80 mg niż w grupie placebo. Zwiększone ryzyko szczególnie zaobserwowano na początku

badania u pacjentów, u których w przeszłości występował udar krwotoczny mózgu lub udar lakunarny. U pacjentów po przebytych udarach krwotocznym mózgu lub udarach lakunarnym nie ma pewności co do stosunku zagrożeń do korzyści w przypadku stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg, w związku z czym przed rozpoczęciem stosowania tego produktu należy uważnie rozważyć potencjalne ryzyko wystąpienia udaru krwotocznego mózgu (patrz punkt 5.1).

#### Śródmiąższowa choroba płuc

Podczas stosowania niektórych statyn, szczególnie w leczeniu długoterminowym, donoszono o pojedynczych przypadkach wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, nieproduktywny kaszel oraz pogorszenie ogólnego stanu zdrowia (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). W razie podejrzenia u pacjenta śródmiąższowej choroby płuc leczenie statynami należy przerwać.

#### Cukrzyca

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

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

#### Interakcje pomiędzy substancjami wchodzącymi w skład produktu

Wyniki badania interakcji pomiędzy 10 mg amlodypiny a 80 mg atorwastatyny u zdrowych ochotników wykazały, że farmakokinetyka amlodypiny nie zmienia się w przypadku jednoczesnego podawania obu leków. Amlodypina nie miała wpływu na C<sub>max</sub> atorwastatyny, ale wartość AUC dla atorwastatyny zwiększyła się o 18% (IC 90% [109-127%]) w przypadku równoczesnego podawania amlodypiny.

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

#### Interakcje dotyczące amlodypiny

##### *Leki niezalecane do jednoczesnego stosowania*

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

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

##### *Należy zachować szczególną ostrożność stosując jednocześnie*

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

Inhibitory CYP3A4: Jednoczesne stosowanie amlodypiny z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, makrolidy takie jak erytromycyna,

klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie ekspozycji na amlodypinę. Znaczenie kliniczne tych zmian w farmakokinetyce może być bardziej widoczne u pacjentów w podeszłym wieku. Konieczne może być monitorowanie stanu klinicznego oraz dostosowanie dawki.

Induktory CYP3A4: Brak dostępnych danych dotyczących wpływu induktorów CYP3A4 na amlodypinę. Jednoczesne stosowanie induktorów CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca) może powodować zmniejszenie stężenia amlodypiny w osoczu. Należy zachować ostrożność stosując amlodypinę jednocześnie z induktorami CYP3A4.

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

#### *Wpływ amlodypiny na inne produkty lecznicze*

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

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

#### *Należy rozważyć jednoczesne stosowanie następujących leków*

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

Amifostyna: nasila działanie hipotensyjne oraz dodatkowo działania niepożądane.

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

Beta-adrenolityki stosowane w niewydolności serca (bisoprolol, karwedylol, metoprolol): stwarzają ryzyko niedociśnienia tętniczego i niewydolności serca u pacjentów z utajoną lub niekontrolowaną niewydolnością serca (*in vitro* ujemne działanie inotropowe dihydropirydyn, zmienne w zależności od produktu, może zsumować się z ujemnym inotropowym działaniem beta-adrenolityków). Leczenie beta-adrenolitykiem może zmniejszyć odruchową reakcję układu współczulnego będącą odpowiedzią na zaburzenia hemodynamiczne.

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

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

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

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

#### Wpływ jednocześnie stosowanych leków na atorwastatynę

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

#### Inhibitory CYP3A4

Wykazano, że stosowanie silnych inhibitorów CYP3A4 prowadzi do znacznego zwiększenia stężenia atorwastatyny (patrz Tabela 1 i szczegółowe informacje poniżej). O ile to możliwe, powinno się unikać jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. cyklosporyny, telitromycyny, klarytromycyny, delawirdyny, styrypentolu, ketokonazolu, worykonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu i inhibitorów proteazy HIV, w tym rytonawiru, lopinawiru, atazanawiru, indynawiru, darunawiru, etc.). W przypadku, gdy nie można uniknąć jednoczesnego podawania powyższych produktów leczniczych z atorwastatyną, powinno się rozważyć użycie mniejszej dawki początkowej i maksymalnej atorwastatyny, oraz zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjenta (patrz Tabela 1).

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

#### Induktory CYP3A4

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

#### Inhibitory białek transportujących

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

### Gemfibrozyl/pochodne kwasu fibrynowego

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

### Ezetymib

Stosowanie ezetymibu w monoterapii wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony mięśni, w tym z rhabdomyolizą. Ryzyko to może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania ezetymibu i atorwastatyny. Pacjenci przyjmujący ezetymib i atorwastatynę powinni być właściwie monitorowani.

### Kolestypol

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

### Kwas fusydowy

Nie przeprowadzono badań interakcji między atorwastatyną i kwasem fusydowym. Tak jak w przypadku innych statyn, po wprowadzeniu produktów na rynek zgłaszano poważne problemy dotyczące mięśni, w tym rhabdomyolizę podczas jednoczesnego stosowania atorwastatyny i kwasu fusydowego. Mechanizm tej interakcji jest nieznan. Pacjentów należy ściśle monitorować i może być wskazane tymczasowe odstawienie atorwastatyny.

### Wpływ atorwastatyny na inne leki stosowane jednocześnie

#### Digoksyna

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

#### Doustne środki antykoncepcyjne

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

#### Warfaryna

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



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

Tabela 1: Wpływ równoczesnego stosowania produktów leczniczych na farmakokinetykę atorwastatyny

| Równocześnie stosowany produkt leczniczy i sposób dawkowania  | Atorwastatyna                    |                             |  |
|---|----------------------------------|-----------------------------|--|
|   | Dawka (mg)                       | Zmiana AUC <sup>&amp;</sup> | Zalecenia kliniczne <sup>#</sup>   |
| Typranawir 500 mg BID/Rytonawir 200 mg BID, 8 dni (od 14 do 21 dnia)  | 40 mg w dniu 1, 10 mg w dniu 20. | ↑ 9,4-krotna                | W przypadku, gdy równoczesne stosowanie atorwastatyny jest niezbędne, nie należy przekraczać 10 mg atorwastatyny na dobę. Zaleca się kliniczne monitorowanie takich pacjentów. |
| Cyklosporyna 5,2 mg/kg/dzień, stabilna dawka  | 10 mg OD przez 28 dni            | ↑ 8,7-krotna                |  |
| Lopinawir 400 mg BID/Rytonawir 100 mg BID, 14 dni   | 20 mg OD przez 4 dni             | ↑ 5,9- krotna               | Brak specjalnych zaleceń. Amlodipine/Atorvastatin Krka zawiera 10 mg atorwastatyny.  |
| Klarytromycyna 500 mg BID, 9 dni  | 80 mg OD przez 8 dni             | ↑ 4,4-krotna                |  |
| Sakwinawir 400 mg BID/Rytonawir (300 mg BID od 5-7 dnia, zwiększone do 400 mg BID 8 dnia), w dniach 5-18, 30 min po podaniu atorwastatyny | 40 mg OD przez 4 dni             | ↑ 3,9-krotna                | Brak specjalnych zaleceń. Amlodipine/Atorvastatin Krka zawiera 10 mg atorwastatyny.  |
| Darunawir 300 mg BID/Rytonawir 100 mg BID, 9 dni  | 10 mg OD przez 4 dni             | ↑ 3,3-krotna                |  |
| Itrakonazol 200 mg OD, 4 dni  | 40 mg SD                         | ↑ 3,3-krotna                |  |
| Fosamprenawir 700 mg BID/Rytonawir 100 mg BID, 14 dni   | 10 mg OD przez 4 dni             | ↑ 2,5-krotna                |  |
| Fosamprenawir 1400 mg BID, 14 dni   | 10 mg OD przez 4 dni             | ↑ 2,3- krotna               |  |
| Nelfinawir 1250 mg BID, 14 dni  | 10 mg OD przez 28 dni            | ↑ 1,7-krotna <sup>^</sup>   | Brak specjalnych zaleceń   |
| Sok grejpfrutowy, 240 ml OD*  | 40 mg, SD                        | ↑ 37%                       | Jednoczesne spożywanie dużych ilości soku grejpfrutowego i przyjmowanie atorwastatyny nie jest zalecane.   |
| Diltiazem 240 mg OD, 28 dni   | 40 mg, SD                        | ↑ 51%                       | Po włączeniu leczenia diltiazemem lub dostosowaniu jego dawki, zalecane jest odpowiednie monitorowanie kliniczne pacjenta.   |
| Erytromycyna 500 mg QID, 7 dni  | 10 mg, SD                        | ↑ 33% <sup>^</sup>          | Zalecane jest monitorowanie kliniczne pacjentów.   |

|  |                           |                               |   |
|--|---------------------------|-------------------------------|---|
| Amlodypina 10 mg, pojedyncza dawka   | 80 mg, SD                 | ↑ 18%                         | Brak specjalnych zaleceń  |
| Cymetydyna 300 mg QID, 2 tygodnie  | 10 mg OD przez 4          | □ ↓ mniej niż 1% <sup>^</sup> | Brak specjalnych zaleceń  |
| Zobojętniająca kwas zawiesina wodorotlenków magnezu i glinu, 30 ml QID, 2 tygodnie | 10 mg OD przez 4 tygodnie | ↓ 35% <sup>^</sup>            | Brak specjalnych zaleceń  |
| Efawirenz 600 mg OD, 14 dni  | 10 mg przez 3 dni         | ↓ 41%                         | Brak specjalnych zaleceń  |
| Ryfampicyna 600 mg OD, 7 dni (równoczesne podawanie)                               | 40 mg SD                  | ↑ 30%                         | W przypadku, gdy nie można uniknąć skojarzonego stosowania atorwastatyny i ryfampicyny, zaleca się jednoczesne podawanie tych leków oraz monitorowanie kliniczne. |
| Ryfampicyna 600 mg OD, 5 dni (rozdzielone dawki)                                   | 40 mg SD                  | ↓ 80%                         |   |
| Gemfibrozyl 600 mg BID, 7 dni  | 40 mg SD                  | ↑ 35%                         | Zaleca się kliniczne monitorowanie takich pacjentów.  |
| Fenofibrat 160 mg OD, 7 dni  | 40 mg SD                  | ↑ 3%                          | Zaleca się kliniczne monitorowanie takich pacjentów.  |

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

<sup>#</sup> Znaczenie kliniczne - patrz punkty 4.4 i 4.5.

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

<sup>^</sup> Ekwiwalent aktywności całkowitej atorwastatyny

Wzrost przedstawiony jest jako „↑”, spadek jako „↓”

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

Tabela 2: Wpływ atorwastatyny na farmakokinetykę produktów leczniczych podawanych równocześnie

| Atorwastatyna i sposób dawkowania | Produkt leczniczy podawany równocześnie  |                             |  |
|-----------------------------------|--|-----------------------------|--|
|                                   | Produkt leczniczy/Dawka (mg)   | Zmiana AUC <sup>&amp;</sup> | Zalecenia kliniczne  |
| 80 mg OD przez 10 dni             | Digoksyna 0,25 mg OD, 20 dni   | ↑ 15%                       | Pacjenci otrzymujący digoksynę powinni być odpowiednio monitorowani. |
| 40 mg OD przez 22 dni             | Doustna antykoncepcja OD, 2 miesiące<br>- noretyndron 1 mg<br>- etynyloestradiol 35 µg | ↑ 28%<br>↑ 19%              | Brak specjalnych zaleceń   |
| 80 mg OD przez 15 dni             | * Fenazon, 600 mg SD   | ↑ 3%                        | Brak specjalnych zaleceń   |

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

\* Jednoczesne podawanie wielokrotnych dawek atorwastatyny i fenazonu wpływało w stopniu niewielkim lub żadnym na klirens fenazonu.  
Wzrost przedstawiono jako „↑”, spadek jako „↓”  
OD = raz na dobę; SD = dawka jednorazowa

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

Amlodipine/Atorvastatin Krka jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży oraz w okresie karmienia piersią.

##### Kobiety w wieku rozrodczym

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

##### Ciąża

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych nad atorwastatyną z udziałem kobiet w ciąży. Odnotowano rzadkie przypadki wad wrodzonych po wewnątrzmacicznym narażeniu na kontakt z inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

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

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

Jeśli podczas leczenia u kobiety zostanie stwierdzona ciąża, należy niezwłocznie odstawić produkt Amlodipine/Atorvastatin Krka.

##### Karmienie piersią

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

##### Płodność

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

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie prowadzono badań nad wpływem produktu Amlodipine/Atorvastatin Krka na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Atorwastatyna zawarta w produkcie Amlodipine/Atorvastatin Krka nie wywiera istotnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

W oparciu jednak o farmakodynamiczne właściwości amlodypiny, która wchodzi w skład produktu Amlodipine/Atorvastatin Krka, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia zawrotów głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności podczas wykonywania powyższych czynności (patrz punkt 4.8).

#### 4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania produktu Amlodipine/Atorvastatin Krka oceniano w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, przeprowadzonych z podwójnie ślełą próbą, obejmujących 1092 pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii. Nie zaobserwowano żadnych zdarzeń niepożądanych, które można byłoby przypisać podawaniu produktu złożonego. Zanotowano jedynie zdarzenia niepożądane właściwe dla amlodypiny i (lub) atorwastatyny (patrz odpowiednie tabele poniżej).

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

Zdarzenia niepożądane zamieszczone w poniższej tabeli są charakterystyczne dla samej amlodypiny oraz samej atorwastatyny i zestawione według klasyfikacji MedDRA oraz częstości.

Bardzo często:  $\geq 1/10$ ,

Często:  $\geq 1/100 < 1/10$ ,

Niezbyt często:  $\geq 1/1000 < 1/100$ ,

Rzadko:  $\geq 1/10\ 000 < 1/1000$ ,

Bardzo rzadko:  $< 1/10\ 000$ ,

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

| Klasyfikacja wg MedDRA              | Działania niepożądane                        | Częstość       |                |
|-------------------------------------|--|----------------|----------------|
|                                     |  | Amlodypina     | Atorwastatyna  |
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze  | zapalenie błony śluzowej nosa i gardła       |                | często         |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego  | leukopenia                                   | bardzo rzadko  | -              |
|                                     | trombocytopenia                              | bardzo rzadko  | rzadko         |
| Zaburzenia układu immunologicznego  | nadwrażliwość                                | bardzo rzadko  | często         |
|                                     | anafilaksja                                  | -              | bardzo rzadko  |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | hipoglikemia                                 | -              | niezbyt często |
|                                     | hiperglikemia*                               | bardzo rzadko  | często         |
|                                     | zwiększenie masy ciała                       | niezbyt często | niezbyt często |
|                                     | zmniejszenie masy ciała                      | niezbyt często | -              |
|                                     | jadłowstręt                                  | -              | niezbyt często |
| Zaburzenia psychiczne               | bezsenna                                     | niezbyt często | niezbyt często |
|                                     | zmiany nastroju (w tym lęk)                  | niezbyt często | -              |
|                                     | koszmary senne                               | -              | niezbyt często |
|                                     | depresja                                     | niezbyt często | nieznana       |
|                                     | dezorientacja                                | rzadko         | -              |
| Zaburzenia układu nerwowego         | senność                                      | często         | -              |
|                                     | zawroty głowy                                | często         | niezbyt często |
|                                     | ból głowy (szczególnie na początku leczenia) | często         | często         |
|                                     | drżenie                                      | niezbyt często | -              |
|                                     | zanimki czucia, parestezje                   | niezbyt często | niezbyt często |
|                                     | omdlenia                                     | niezbyt często | -              |
|                                     | zwiększenie napięcia mięśni                  | bardzo rzadko  | -              |

|  |  |                |                |
|--|--|----------------|----------------|
|  | neuropatia obwodowa  | bardzo rzadko  | rzadko         |
|  | niepamięć  | -              | niezbyt często |
|  | zaburzenia smaku   | niezbyt często | niezbyt często |
|  | objawy pozapiramidowe  | nieznana       | -              |
| <i>Zaburzenia oka</i>  | niewyraźne widzenie  | -              | niezbyt często |
|  | zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)                              | niezbyt często | rzadko         |
| <i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>                            | szумы uszne  | niezbyt często | niezbyt często |
|  | utrata słuchu  | -              | bardzo rzadko  |
| <i>Zaburzenia serca</i>                                      | kołatanie serca  | często         | -              |
|  | ból dławicowy  | rzadko         | -              |
|  | zawał serca  | bardzo rzadko  | -              |
|  | arytmia (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków) | bardzo rzadko  | -              |
| <i>Zaburzenia naczyń</i>                                     | uderzenia gorąca   | często         | -              |
|  | niedociśnienie tętnicze  | niezbyt często | -              |
|  | zapalenie naczyń   | bardzo rzadko  | -              |
| <i>Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia</i> | ból gardła i krtani  | -              | często         |
|  | krwawienie z nosa  | -              | często         |
|  | duszność   | niezbyt często | -              |
|  | zapalenie błony śluzowej nosa  | niezbyt często | -              |
|  | kaszel   | bardzo rzadko  | -              |
|  | śródmiażdżowa choroba płuc (szczególnie podczas długiej terapii)           | -              | nieznana       |
| <i>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</i>                         | przerost dziąseł   | bardzo rzadko  | -              |
|  | nudności   | często         | często         |
|  | ból brzucha w górnej i dolnej części                                       | często         | niezbyt często |
|  | wymioty  | niezbyt często | niezbyt często |
|  | dyspepsja  | niezbyt często | często         |
|  | zmiany w pracy jelit (w tym biegunka i zaparcia)                           | niezbyt często | -              |
|  | suchość w ustach   | niezbyt często | -              |
|  | zaburzenia smaku   | niezbyt często | -              |
|  | biegunka, zaparcia, wzdęcia  | -              | często         |
|  | zapalenie żołądka  | bardzo rzadko  | -              |
|  | zapalenie trzustki   | bardzo rzadko  | niezbyt często |
|  | odbijanie się  | -              | niezbyt często |
| <i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>                  | zapalenie wątroby  | bardzo rzadko  | niezbyt często |
|  | cholestaza   | -              | rzadko         |
|  | niewydolność wątroby   | -              | bardzo rzadko  |
|  | żółtaczka  | bardzo rzadko  | -              |
| <i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>                  | wysypka pęcherzowa, w tym rumień wielopostaciowy                           | bardzo rzadko  | rzadko         |
|  | obrzęk Quinckego   | bardzo rzadko  | -              |
|  | rumień wielopostaciowy   | bardzo rzadko  | -              |
|  | łysienie   | niezbyt często | niezbyt często |
|  | plamica  | niezbyt często | -              |
|  | odbarwienia skóry  | niezbyt często | -              |
|  | świąd  | niezbyt często | niezbyt często |
|  | wysypka  | niezbyt często | niezbyt często |
|  | nadmierne pocenie  | niezbyt często | -              |
|  | wykwit   | niezbyt często | -              |
|  | pokrzywka  | bardzo rzadko  | niezbyt często |

|  |  |                |                |
|--|--|----------------|----------------|
|  | obrzęk naczynioruchowy   | bardzo rzadko  | rzadko         |
|  | złuszczające zapalenie skóry   | bardzo rzadko  | -              |
|  | nadwrażliwość na światło   | bardzo rzadko  | -              |
|  | zespół Stevensa-Johnsona   | bardzo rzadko  | rzadko         |
|  | toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka   | -              | rzadko         |
| <i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i> | obrzęk stawów (w tym obrzęk kostek)  | często         | często         |
|  | bóle stawów, bóle mięśni (patrz punkt 4.4)   | niezbyt często | często         |
|  | skurcze mięśniowe  | niezbyt często | często         |
|  | bóle pleców  | niezbyt często | często         |
|  | ból szyi   | -              | niezbyt często |
|  | ból kończyn  | -              | często         |
|  | męczliwość mięśni  | -              | niezbyt często |
|  | zapalenie mięśni (patrz punkt 4.4)   | -              | rzadko         |
|  | rabdomioliza, miopatia (patrz punkt 4.4)   | -              | rzadko         |
|  | zmiany patologiczne w obrębie ścięgien czasem powikłane zerwaniem  | -              | rzadko         |
|  | immunozależna miopatia martwicza (patrz punkt 4.4)   | -              | nieznana       |
| <i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>                 | zaburzenia mikcji, nokturia, częste oddawanie moczu  | niezbyt często | -              |
| <i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>            | impotencja   | niezbyt często | niezbyt często |
|  | ginekomastia   | niezbyt często | bardzo rzadko  |
| <i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>       | obrzęki  | często         | niezbyt często |
|  | obrzęki obwodowe   | -              | -              |
|  | zmęczenie  | często         | niezbyt często |
|  | ból w klatce piersiowej  | niezbyt często | niezbyt często |
|  | osłabienie   | niezbyt często | niezbyt często |
|  | ból  | niezbyt często | -              |
|  | złe samopoczucie   | niezbyt często | niezbyt często |
|  | gorączka   | -              | niezbyt często |
| <i>Badania diagnostyczne</i>                             | zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej (zwykle z powodu cholestazy) | bardzo rzadko  | często         |
|  | zwiększenie aktywności CK we krwi (patrz punkt 4.4)  | -              | często         |
|  | obecność białych krwinek w moczu   | -              | niezbyt często |

\* cukrzyca obserwowana w przypadku niektórych statyn: częstość będzie zależna od obecności lub braku czynników ryzyka (stężenie glukozy na czczo  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel: + 48 22 49 21 301, fax: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.  
e-mail: .

## 4.9 Przedawkowanie

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

### Amlodypina

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

### Atorwastatyna

Nie ma specyficznego leczenia po przedawkowaniu atorwastatyny. Należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące, jeśli konieczne, oraz monitorować parametry czynności wątroby i aktywność CK w surowicy. Ze względu na silne wiązanie atorwastatyny z białkami osocza nie należy się spodziewać, że hemodializa zwiększa w sposób istotny jej klirens.

## 5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Amlodipine/Atorvastatin Krka wykazuje podwójny mechanizm działania: amlodypina jest dihydropirydynowym antagonistą kanału wapniowego (antagonistą wolnych kanałów wapniowych), zaś atorwastatyna – inhibitorem reduktazy HMG-CoA. Zawarta w produkcie Amlodipine/Atorvastatin Krka amlodypina blokuje napływ jonów wapnia przez błonę komórkową do komórek mięśniówki gładkiej oraz mięśnia sercowego. Atorwastatyna jest selektywnym, kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, która jest kluczowym enzymem przekształcającym 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzym A do mewalonianu, prekursora steroli i tym samym również cholesterolu. Ograniczenie tego procesu ma wpływ na szybkość syntezy cholesterolu.

Nie zaobserwowano zmian w działaniu amlodypiny na skurczowe ciśnienie tętnicze podczas podawania produktu Amlodipine/Atorvastatin Krka w porównaniu do amlodypiny stosowanej w monoterapii.

Podobnie, nie zanotowano zmiany działania atorwastatyny na stężenie frakcji LDL cholesterolu podczas podawania produktu Amlodipine/Atorvastatin Krka w porównaniu do atorwastatyny stosowanej w monoterapii.

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

Skuteczność atorwastatyny w zapobieganiu incydentom wieńcowym (śmiertelnym i nie prowadzącym do zgonu) oceniano w randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo badaniu (ASCOT\_LLA) u 10 305 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wieku 40-79 lat, którzy nie przeżyli wcześniej zawału serca ani nie byli leczeni z powodu dławicy piersiowej oraz, u których stężenie cholesterolu całkowitego (TC, ang. *total cholesterol*) było nie większe niż 6,5 mmol/l (251 mg/dl). U wszystkich pacjentów stwierdzono przynajmniej 3 spośród następujących czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: płeć męska, wiek ( $\geq 55$  lat), palenie papierosów, cukrzyca, występowanie choroby niedokrwiennej serca w młodym wieku u krewnego pierwszego stopnia, wskaźnik TC:HDL  $\geq 6$ , choroba naczyń obwodowych, przerost lewej komory serca, uprzednie incydenty naczyniowo-mózgowe, określone nieprawidłowości w zapisie EKG, proteinuria/albuminuria.

Pacjenci otrzymywali leczenie przeciwnadciśnieniowe polegające na podaniu amlodypiny (5–10 mg) lub atenololu (50–100 mg). W celu dalszego obniżenia ciśnienia tętniczego (BP, ang. *blood pressure*) (do wartości  $< 140/90$  u pacjentów bez cukrzycy,  $< 130/80$  u pacjentów z cukrzycą), osobom przyjmującym amlodypinę można było dodatkowo podawać peryndopryl (4–8 mg), a osobom leczonym atenolem – bendroflumetiazyd potasowy (1,25–2,5 mg). Leczenie trzeciego rzutu obejmowało w obu grupach podanie doksazosyny w postaci o powolnym uwalnianiu (GITS) w dawce 4–8 mg. Grupa leczona atorwastatyną liczyła 5168 pacjentów (2584 osoby otrzymywały amlodypinę, a 2584 osoby atenolol), podczas gdy grupa otrzymująca placebo liczyła 5137 pacjentów (2554 osoby leczone były amlodypiną, a 2583 osoby – atenolem).

Połączenie amlodypiny z atorwastatyną pozwoliło na istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego pierwszorzędowego punktu końcowego obejmującego zgon z powodu choroby niedokrwiennej serca (CHD, ang. *coronary heart disease*) oraz niezakończony zgonem zawał serca (MI, ang. *myocardial infarction*) o:

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

Ciśnienie tętnicze znacznie zmniejszyło się podczas leczenia według obu schematów, przy czym bardziej istotnie w przypadku terapii opartej na amlodypinie i atorwastatynie niż w przypadku jednoczesnego stosowania atenololu z atorwastatyną (odpowiednio -26,5/-15,6 mmHg w porównaniu do -24,7/-13,6 mmHg). Wartości p dla różnic między obiema grupami wynosiły 0,0036 (dla skurczowego ciśnienia tętniczego) oraz  $< 0,0001$  (dla rozkurczowego ciśnienia tętniczego).

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

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

Pierwotnym punktem końcowym badania był łącznie oceniany zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem. W grupie amlodypiny 11,3% pacjentów osiągnęło pierwotny punkt końcowy w porównaniu do 11,5% w grupie chlortalidonu (RR równe 0,98 przy 95% CI [0,90-1,07], przy  $p = 0,65$ ).

W zakresie drugorzędowych punktów końcowych:



- odsetek zgonów z jakiegokolwiek przyczyny wynosił 17,3% w grupie chlortalidonu oraz 16,8% w grupie amlodypiny (amlodypina w porównaniu do chlortalidonu: RR równe 0,96, 95% CI [0,89-1,02], przy  $p = 0,20$ ),
- częstość niewydolności serca (składowej złożonego punktu końcowego w zakresie układu sercowo-naczyniowego) była istotnie większa w grupie amlodypiny w porównaniu do grupy chlortalidonu (10,2% w porównaniu do 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52],  $p < 0,001$ ).

Badanie nie wykazało przewagi żadnego z leków pod względem pierwotnego punktu końcowego. Analiza przeprowadzona po jego zakończeniu wykazała, że amlodypina zmniejszała ryzyko osiągnięcia pierwotnego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem) oraz wtórnego punktu końcowego (zgon z jakiegokolwiek przyczyny) w podobnym zakresie, jak chlortalidon.

W badaniu SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) oceniano wpływ codziennego stosowania atorwastatyny w dawce 80 mg wobec placebo u 4731 pacjentów bez choroby wieńcowej w wywiadzie, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił udar mózgu lub przemijający napad niedokrwienny mózgu (TIA, *transient ischaemic attack*). 60% uczestników badania stanowili mężczyźni, w wieku 21–92 lat (średnia 63 lata), a wyjściowa średnia wartość stężenia LDL wynosiła 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Średnie stężenie LDL-C wynosiło 73 mg/dl (1,9 mmol/l) podczas leczenia atorwastatyną oraz 129 mg/dl (3,3 mmol/l) podczas otrzymywania placebo. Mediana okresu obserwacji wynosiła 4,9 roku.

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

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

- Ryzyko udaru krwotocznego mózgu było większe u pacjentów, którzy zostali włączeni do badania po przebytych w przeszłości udarze krwotocznym mózgu (7/45 w grupie otrzymującej atorwastatynę i 2/48 w grupie placebo; HR 4,06; 95% CI: 0,84–19,57), natomiast ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu było w obu grupach podobne (3/45 w grupie otrzymującej atorwastatynę i 2/48 w grupie placebo); HR 1,64; 95% CI: 0,27–9,82).
- Ryzyko udaru krwotocznego mózgu było większe u pacjentów, którzy zostali włączeni do badania po przebytych w przeszłości udarze lakunarnym (20/708 w grupie otrzymującej atorwastatynę i 4/701 w grupie placebo; HR 4,99; 95% CI: 1,71–14,61), przy czym u tych pacjentów ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu było obniżone (79/708 w grupie otrzymującej atorwastatynę i 102/701 w grupie placebo; HR 0,76; 95% CI: 0,57–1,02). Możliwe, że w ujęciu netto, ryzyko udaru mózgu jest zwiększone u pacjentów po przebytych w przeszłości udarze lakunarnym otrzymujących atorwastatynę w dawce 80 mg/dobę.

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Informacje dotyczące produktu Amlodipine/Atorvastatin Krka

Po podaniu doustnym obserwowano dwa wyraźne szczyty stężenia składników leku w osoczu. Pierwszy z nich, występujący po 1-2 godzinach od podania, odzwierciedla stężenie atorwastatyny, podczas gdy drugi (po 6-12 godzinach po podaniu) – amlodypiny. Współczynnik i stopień wchłaniania (dostępność biologiczna) obu składników produktu Amlodipine/Atorvastatin Krka nie różnią się istotnie od ich dostępności biologicznej po jednoczesnym podaniu amlodypiny i atorwastatyny w oddzielnych tabletkach.

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

### Informacje dotyczące amlodypiny

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

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

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

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

### Informacje dotyczące atorwastatyny

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

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

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

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

#### Podawanie amlodypiny i atorwastatyny u szczególnych grup pacjentów

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

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

*Dzieci.* Brak jest dostępnych danych o farmakokinetyce leku u pacjentów pediatrycznych.

*Płeć.* Stężenie atorwastatyny u kobiet jest inne niż u mężczyzn ( $C_{max}$  o około 20% większe, AUC o około 10% mniejsze). Powyższe różnice nie mają znaczenia klinicznego i nie powodują istotnych klinicznie rozbieżności działania produktu na gospodarkę lipidową u osób obu płci.

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

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

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

*Polimorfizm SLCO1B1:* W wychwytywaniu przez wątrobę wszystkich inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym atorwastatyny, bierze udział transporter OATP1B1. U pacjentów z polimorfizmem SLCO1B1 występuje ryzyko zwiększonego wpływu atorwastatyny na organizm, co może prowadzić do podwyższonego ryzyka rhabdomiolizy (patrz punkt 4.4). Polimorfizm w genie kodującym OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) jest związany z 2,4-krotnie wyższą ekspozycją na atorwastatynę (AUC) niż u osób niebędących nosicielami tego wariantu genotypu (c.521TT). U takich pacjentów możliwe jest także wystąpienie genetycznie upośledzonego wychwyty atorwastatyny przez wątrobę. Możliwy wpływ na skuteczność leku jest nieznan.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Nie przeprowadzono badań innych niż kliniczne nad produktem złożonym amlodypiny i atorwastatyny. Dane przedkliniczne pochodzące z konwencjonalnych badań nad bezpieczeństwem,

farmakologią, toksycznością dawek wielokrotnych, genotoksycznością lub działaniem rakotwórczym nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi. W badaniach nad toksycznym wpływem amlodypiny na reprodukcję stwierdzono wydłużenie czasu trwania porodu i zwiększenie umieralności okołoporodowej u szczurów.

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

#### Toksyczny wpływ na płodność

Badania wpływu na rozród przeprowadzone u szczurów i myszy wykazały opóźnienie daty porodu, wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach około 50 razy większych niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg masy ciała.

#### Zaburzenia płodności

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

#### Rakotwórczość, mutageneza

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

\*Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń:

Polisorbat 80

Wapnia węglan

Kroskarmeloza sodowa  
Hydroksypropyloceluloza  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Skrobia żelowana, kukurydziana  
Magnezu stearynian  
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka powlekająca 5mg +10mg

Hypromeloza (6 cp)  
tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk  
Glikol propylenowy (E 1520)

Otoczka powlekająca 10mg +10mg

alkohol poliwinylowy  
tytanu dwutlenek (E 171)  
makrogol 3000  
talk  
indygotyna (E 132), lak

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 lub 100 powlekanych tabletek umieszczonych w blistrach  
OPA/Aluminium/PVC/Aluminium  
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

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

## **8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

Amlodipine/Atorvastatin Krka, 5 mg + 10 mg. Pozwolenie nr 22093

Amlodipine/Atorvastatin Krka, 10 mg + 10 mg. Pozwolenie nr 21201

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

Amlodipine/Atorvastatin Krka, 5 mg + 10 mg: 17.09.2014 r.

Amlodipine/Atorvastatin Krka, 10 mg + 10 mg: 23.05.2013 r.

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

22.04.2015 r.