

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Duplecor 10 mg/5 mg comprimate filmate
Duplecor 10 mg/10 mg comprimate filmate
Duplecor 20 mg/5 mg comprimate filmate
Duplecor 20 mg/10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Duplecor 10 mg/5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 10 mg (sub formă de atorvastatină L-lizină) și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Duplecor 10 mg/10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 10 mg (sub formă de atorvastatină L-lizină) și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Duplecor 20 mg/5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 20 mg (sub formă de atorvastatină L-lizină) și amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Duplecor 20 mg/10 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține atorvastatină 20 mg (sub formă de atorvastatină L-lizină) și amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimatele filmate de Duplecor 10 mg/5 mg sunt comprimate filmate de culoare albă, rotunde, biconvexe, cu diametrul de aproximativ 9 mm, gravate cu „CE3” pe o față și negravate pe cealaltă față.

Comprimatele filmate de Duplecor 10 mg/10 mg sunt comprimate filmate de culoare albă, rotunde, biconvexe, cu diametrul de aproximativ 9 mm, gravate cu „CE5” pe o față și negravate pe cealaltă față.

Comprimatele filmate de Duplecor 20 mg/5 mg sunt comprimate filmate de culoare albă, oblongi, biconvexe, cu dimensiuni de aproximativ 15,5 x 8 mm, gravate cu „CE4” pe o față și negravate pe cealaltă față.

Comprimatele filmate de Duplecor 20 mg/10 mg sunt comprimate filmate de culoare albă, oblongi,

biconvexe, cu dimensiuni de aproximativ 15,5 x 8 mm, gravate cu „CE6” pe o față și negravate pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Duplecor este indicat ca terapie de substituție la acei pacienți a căror afecțiune este controlată corespunzător cu amlodipină și atorvastatină, administrate separat, în aceleași doze ca în forma farmaceutică care conține combinația, pentru tratamentul hipertensiunii arteriale (asociată sau nu cu boală coronariană cronică stabilă și/sau angină Prinzmetal) la pacienți adulți diagnosticați și cu una dintre următoarele afecțiuni:

- hipercolesterolemie primară (inclusiv hipercolesterolemie familială (variante heterozigotă) sau hiperlipidemie combinată (mixtă) (corespunzând tipului IIa și IIb din clasificarea Frederickson).
- hipercolesterolemie familială homozigotă.
- necesitate de a preveni evenimentele cardiovasculare la pacienții adulți la care se estimează prezența unui risc crescut pentru primul eveniment cardiovascular (vezi pct. 5.1), ca terapie adăugată pentru corectarea altor factori de risc.

4.2 Doze și mod de administrare

Duplecor nu este indicat pentru tratamentul inițial. Doza de Duplecor trebuie determinată prin stabilirea treptată a dozelor componentelor individuale, pe baza dozelor și modului de administrare ale amlodipinei și atorvastatinei.

În cazul în care este justificată o ajustare a dozei pentru oricare dintre substanțele active ale combinației, din orice motiv (de exemplu: afecțiuni concomitente nou diagnosticate, interacțiuni, etc.), tratamentul pacienților trebuie înlocuit cu administrarea componentelor individuale pentru a determina din nou dozele și, după ce se stabilesc dozele, se trece din nou la utilizarea combinației fixe, dacă este cazul.

Doze

În acord cu rezultatele stabilirii treptate a dozelor, doza recomandată este de un comprimat Duplecor 10 mg/5 mg, un comprimat Duplecor 10 mg/10 mg, un comprimat Duplecor 20 mg/5 mg sau un comprimat Duplecor 20 mg/10 mg pe zi. Doza maximă zilnică este de un comprimat Duplecor 20 mg/10 mg pe zi.

Administrarea concomitentă cu alte medicamente

La pacienții cărora li se administrează agenții antivirali elbasvir/grazoprevir împotriva hepatitei cu virus C sau letermovir pentru profilaxia infecției cu citomegalovirus concomitent cu atorvastatina, doza de atorvastatină nu trebuie să depășească 20 mg/zi (vezi pct. 4.4 și 4.5). Doza maximă zilnică este de un comprimat Duplecor 20 mg/10 mg.

Nu se recomandă utilizarea atorvastatinei la pacienții care utilizează letermovir concomitent cu ciclosporină (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Vârșnici

Eficacitatea și siguranța la pacienții cu vârsta peste 70 de ani care utilizează dozele recomandate sunt similare cu cele întâlnite în populația generală. Creșterea dozei de amlodipină trebuie făcută cu precauție (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea utilizării Duplecor la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Insuficiență hepatică

Atorvastatina trebuie administrată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.4 și 5.2). Atorvastatina este contraindicată la pacienții cu afecțiuni hepatice active (vezi pct. 4.3). În cazul amlodipinei, nu au fost stabilite recomandări privind schema terapeutică la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată; de aceea, alegerea dozei trebuie făcută cu precauție și terapia trebuie inițiată cu doza cu valoarea cea mai mică din cadrul intervalului de doze recomandate (vezi pct. 4.4 și 5.2). Pentru determinarea dozelor optime pentru terapia de inițiere și de întreținere la pacienții cu insuficiență hepatică, dozele trebuie stabilite treptat, pentru fiecare pacient în parte, utilizând administrarea de comprimate care conțin atorvastatină și comprimate care conțin amlodipină. Nu a fost stabilită farmacocinetica amlodipinei în insuficiența hepatică severă. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, tratamentul cu amlodipină trebuie inițiat cu doza cea mai mică, care va fi crescută treptat, lent.

Insuficiență renală

Modificările concentrațiilor plasmatice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul de insuficiență renală, iar boala renală nu are nicio influență asupra concentrațiilor plasmatice și nici asupra efectului lipidic al atorvastatinei.

În concluzie, nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.4).

Amlodipina nu este dializabilă.

Mod de administrare

Duplecor poate fi administrat în orice moment al zilei (dar, de preferință, la aceeași oră în fiecare zi) și indiferent de mese.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanțele active, la alți derivați de dihidropiridine sau statine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1,
- Hipotensiune arterială severă,
- Șoc (inclusiv șoc cardiogen),
- Obstrucție la nivelul căii de ejecție a ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică cu grad mare),
- Insuficiență cardiacă instabilă hemodinamic ca urmare a unui infarct miocardic acut,
- Boală hepatică activă sau creșteri persistente și inexplicabile ale concentrațiilor serice de transaminaze, de peste 3 ori față de limita superioară a valorilor normale (vezi pct. 4.4),
- În timpul sarcinii, alăptării și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode adecvate de contracepție (vezi pct. 4.6).
- Administrarea concomitentă cu antiviralele glecaprevir/pibrentasvir împotriva hepatitei cu virus C.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Crize hipertensive

Siguranța și eficacitatea amlodipinei în criza hipertensivă nu au fost stabilite.

Insuficiență cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie tratați cu precauție. În cadrul unui studiu de lungă durată, controlat cu placebo, care a inclus pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasele NYHA III și IV), incidența edemului pulmonar raportată a fost mai mare în grupul tratat cu amlodipină, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (vezi punctul 5.1).

Blocantele canalelor de calciu, inclusiv amlodipina, trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, deoarece pot crește riscul de producere a evenimentelor cardiovasculare viitoare și mortalitatea.

Insuficiență hepatică

Înainte de începerea tratamentului și apoi periodic în timpul tratamentului cu atorvastatină, trebuie efectuate teste ale funcției hepatice. La pacienții la care apar orice semne sau simptome sugestive ale unei posibile afecțiuni hepatice în timpul tratamentului cu Duplecor, trebuie efectuate teste ale funcției

hepatice. Pacienții la care apare o creștere a valorilor serice ale transaminazelor, trebuie monitorizați până la normalizarea acestora/ acestora. În cazul în care creșterea valorilor serice ale transaminazelor (ALAT sau ASAT) la valori de peste 3 ori valorile normale persistă, se recomandă fie reducerea dozei, fie întreruperea tratamentului cu Duplecort (vezi pct. 4.8).

Timpul de înjumătățire plasmatică al amlodipinei este prelungit, iar valorile ASC sunt mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică; nu au fost stabilite recomandări cu privire la schema terapeutică. De aceea, terapia trebuie inițiată cu o doză de amlodipină cu o valoare corespunzătoare celei mai mici valori din cadrul intervalului de doze și trebuie luate măsuri de precauție atât pe parcursul tratamentului inițial, cât și în cazul creșterii dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică severă pot fi necesare creșterea treptată și lentă a dozei și monitorizare atentă.

Duplecort trebuie administrat cu precauție la pacienții care consumă cantități considerabile de alcool etilic și/sau cei care au afecțiuni hepatice în antecedente.

Prevenirea accidentelor vasculare cerebrale prin reducerea agresivă a valorilor colesterolemiei

În cadrul unei analize post-hoc a subtipurilor de accidente vasculare cerebrale la pacienții fără afecțiuni coronariene, care au avut recent un accident vascular cerebral sau un accident vascular cerebral ischemic tranzitor (AIT), a fost observată o incidență mai mare a accidentelor vasculare cerebrale hemoragice la pacienții tratați inițial cu atorvastatină 80 mg, față de grupul la care s-a administrat placebo. Riscul crescut a fost observat în special la pacienții care prezentau la începutul studiului antecedente de accident vascular cerebral hemoragic sau infarct lacunar. Pentru pacienții cu antecedente de accident vascular cerebral hemoragic sau infarct lacunar, raportul dintre riscurile și beneficiile utilizării dozei de atorvastatină 80 mg este incert, iar riscul potențial de accident vascular cerebral hemoragic trebuie analizat cu atenție, înaintea începerii tratamentului (vezi pct. 5.1).

Vârstnici

La pacienții vârstnici, se recomandă precauție în cazul creșterii dozelor (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Copii și adolescenți

Duplecort nu este recomandat la copii și adolescenți.

În cadrul unui studiu cu durată de 3 ani efectuat cu atorvastatină nu a fost observat niciun efect semnificativ clinic asupra creșterii și maturării sexuale, pe baza evaluării maturării și dezvoltării generale, a evaluării stadiului Tanner și a măsurării înălțimii și greutatei (vezi pct. 4.8).

Insuficiență renală

Amlodipina poate fi utilizată la acești pacienți în dozele uzuale. Modificările concentrațiilor plasmatică ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul de insuficiență renală. Amlodipina nu este dializabilă.

Efecte asupra musculaturii scheletice

Similar cu alți inhibitori ai HMG-CoA-reductazei, administrarea de atorvastatină poate afecta, în cazuri foarte rare, musculatura scheletică și poate provoca mialgie, miozită sau miopatie, care pot evolua către rhabdomioliză, o afecțiune cu potențial letal, caracterizată prin valori foarte mari ale creatinkinazei (CK), (de peste 10 ori limita superioară a valorilor normale, LSVN), mioglobinemie și mioglobinurie care poate determina insuficiență renală.

Au existat raportări foarte rare de miopatie necrotizantă mediată imun (MNMI) în cursul sau după tratamentul cu anumite statine. MNMI este caracterizată clinic printr-o slăbiciune persistentă a musculaturii proximale și printr-o concentrație plasmatică crescută a creatinkinazei, care persistă în ciuda întreruperii tratamentului cu statine, prezență a anticorpilor anti- HMG-CoA-reductază și ameliorare sub tratament cu medicamente inumosupresoare.

Înainte de tratament

Duplecort trebuie prescris cu prudență la pacienții cu factori predispozanți pentru rhabdomioliză. Concentrația plasmatică de creatinkinază (CK) trebuie determinată înainte de începerea tratamentului cu statine în următoarele situații:

- Insuficiență renală.

- Hipotiroidism.
- Antecedente personale sau familiale de tulburări musculare ereditare.
- Antecedente de miotoxicitate indusă de utilizarea anterioară de statine sau fibrati.
- Antecedente de boală hepatică și/sau în cazul în care pacientul consumă cantități importante de alcool.
- La persoanele vârstnice (cu vârsta peste 70 de ani), necesitatea acestei determinări trebuie luată în considerare în funcție de prezența altor factori predispozanți pentru rabdmioliză.
- Situații în care poate apărea o creștere a concentrațiilor plasmatiche, cum sunt interacțiunile (vezi pct. 4.5) și grupele speciale de pacienți, inclusiv subgrupele clasificate în funcție de genotip (vezi pct. 5.2).

În aceste situații, trebuie evaluate cu atenție riscurile tratamentului față de beneficiile posibile și se recomandă monitorizarea clinică atentă a pacienților. Dacă valorile concentrațiilor plasmatiche ale CK sunt crescute în mod semnificativ (>5 ori LSVN), tratamentul nu trebuie inițiat.

Determinările concentrațiilor plasmatiche ale creatinkinazei (CK)

Valorile concentrațiilor plasmatiche ale CK nu trebuie măsurate după un efort fizic excesiv sau în prezența oricărei alte cauze posibile de creștere a acestor valori, deoarece astfel devine dificilă interpretarea rezultatelor. Dacă valorile concentrațiilor plasmatiche ale CK sunt crescute semnificativ (>5 ori LSVN), determinările trebuie repetate după 5-7 zile, pentru confirmarea rezultatelor.

În timpul tratamentului

- Pacienții trebuie rugați să raporteze imediat durerile musculare, crampele sau slăbiciunea musculară, mai ales dacă sunt însoțite de stare generală de rău sau febră.
- În cazul apariției unor astfel de simptome în timpul tratamentului cu Duplexor, trebuie determinate valorile concentrațiilor plasmatiche ale CK ale pacientului. Dacă aceste valori sunt considerate semnificativ crescute (>5 ori LSVN), tratamentul trebuie întrerupt.
- Dacă simptomele musculare sunt severe și determină disconfort zilnic, chiar dacă valorile concentrațiilor plasmatiche ale CK sunt crescute ≤ 5 ori LSVN, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.
- Dacă simptomele dispar și valorile concentrațiilor plasmatiche ale CK revin la normal, poate fi luată în considerare reluarea tratamentului cu Duplexor, cu utilizarea dozelor minime și monitorizarea atentă a pacientului.
- Tratamentul cu atorvastatină trebuie întrerupt în cazul creșterii semnificative clinic a valorii concentrației plasmatiche a CK (>10 ori LSVN) sau dacă se suspectează sau se confirmă rabdmioliza.

Tratamentul concomitent cu alte medicamente

Riscul de rabdmioliză este crescut când atorvastatina se administrează concomitent cu anumite medicamente care pot crește concentrațiile plasmatiche ale atorvastatinei, cum sunt inhibitorii puternici ai izoenzimei CYP3A4 sau ai proteinelor de transport (de exemplu: ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, letermovir și inhibitorii ai proteazei HIV, incluzând ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). Riscul de miopatie mai poate fi crescut în cazul asocierii cu gemfibrozil și cu alți derivați ai acidului fibric, antivirale pentru tratamentul hepatitei cu virus C (VHC) (de exemplu: boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), eritromicină, niacină, sau ezetimib. Dacă este posibil, trebuie luată în considerare utilizarea unor alte medicamente (care nu interacționează) în locul celor de mai sus.

În cazul în care administrarea acestor medicamente concomitent cu atorvastatină este necesară, beneficiile și riscurile tratamentului concomitent trebuie analizate cu precauție. Se recomandă utilizarea unei doze maxime mai reduse de atorvastatină atunci când pacienții sunt tratați cu medicamente care cresc concentrațiile plasmatiche ale atorvastatinei. Suplimentar, în cazul administrării concomitente cu inhibitorii puternici ai CYP3A4, trebuie luată în considerare utilizarea unei doze inițiale mai reduse de atorvastatină și se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienți (vezi pct. 4.5).

Duplecor nu trebuie utilizat concomitent cu medicamente cu administrare sistemică care conțin acid fusidic sau în decurs de 7 zile după întreruperea tratamentului cu acid fusidic. La pacienții la care utilizarea sistemică de acid fusidic este considerată esențială, tratamentul cu statină trebuie întrerupt pe întreaga durată a tratamentului cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienți cărora li s-a administrat acid fusidic concomitent cu statine (vezi pct. 4.5).

Pacientul trebuie sfătuit să solicite imediat consult medical dacă prezintă orice simptome de slăbiciune, durere sau sensibilitate musculară.

Tratamentul cu statină poate fi reluat după șapte zile de la administrarea ultimei doze de acid fusidic. În circumstanțe excepționale, în care utilizarea sistemică prelungită de acid fusidic este necesară, de exemplu, pentru tratamentul infecțiilor severe, necesitatea administrării de Duplecor concomitent cu acid fusidic trebuie luată în considerare numai de la caz la caz și sub supraveghere medicală atentă.

Boala pulmonară interstițială

Au fost raportate cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială în timpul tratamentului cu unele statine, în special în cazul tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.8). Simptomatologia poate include dispnee, tuse neproductivă și deteriorare a stării generale de sănătate (oboseală, pierdere în greutate și febră). Dacă se suspectează că un pacient a dezvoltat boală pulmonară interstițială, tratamentul cu statine trebuie întrerupt.

Diabet zaharat

Nu au fost efectuate studii privind administrarea combinației atorvastatină și amlodipină la pacienții cu diabet zaharat; ca urmare, este necesară prudență atunci când sunt tratați acești pacienți.

Unele dovezi sugerează că statinele, ca și clasă, cresc glicemia și, la anumiți pacienți cu risc mărit de diabet, pot determina un nivel al hiperglicemiei la care este necesară asistență medicală pentru diabet zaharat, conform protocoalelor. Totuși, acest risc este compensat de reducerea riscului vascular prin administrarea de statine și, ca urmare, nu trebuie să fie un motiv pentru întreruperea tratamentului cu statine. Pacienții cu risc (cu valori ale glicemiei în condiții de repaus alimentar cuprinse între 5,6 și 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m², valori crescute ale trigliceridemie, hipertensiune arterială), trebuie monitorizați atât clinic cât și biochimic, conform ghidurilor naționale.

Excipienți

Acest medicament conține amidonglicolat de sodiu.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În cadrul unui studiu de interacțiune medicamentoasă efectuat la subiecți sănătoși, administrarea asocierii de atorvastatină 80 mg și amlodipină 10 mg a determinat o creștere cu 18% a ASC pentru atorvastatină. Administrarea în asociere de doze repetate de amlodipină 10 mg cu atorvastatină 80 mg nu a dus la modificări semnificative ale parametrilor farmacocinetici ai atorvastatinei, la starea de echilibru. Nu au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă între combinația de atorvastatină și amlodipină și alte medicamente, dar au fost derulate studii pentru componentele individuale amlodipină și atorvastatină, după cum sunt descrise mai jos.

Interacțiuni cu amlodipina

Efecte ale altor medicamente asupra amlodipinei

Inhibitori ai CYP3A4

Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice de tip azoli, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem), poate determina creșterea semnificativă a expunerii la amlodipină, determinând un risc crescut de apariție a hipotensiunii arteriale. Transpunerea clinică a acestor variații cu privire la farmacocinetică poate fi mai pronunțată la vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică și

ajustarea dozei.

Claritromicina este un inhibitor al CYP3A4. Există un risc crescut de hipotensiune arterială la pacienții cărora li se administrează claritromicină cu amlodipină. Se recomandă ținerea îndeaproape sub observație a pacienților în cazul administrării amlodipinei concomitent cu claritromicină.

Inductori ai CYP3A4

Concentrația plasmatică a amlodipinei poate varia în eventualitatea administrării concomitente a inductorilor cunoscuți ai CYP3A4. Drept urmare, este necesară monitorizarea tensiunii arteriale și avută în vedere reglarea dozei, atât în timpul, cât și după administrarea concomitentă de medicamente, în special în cazul inductorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu, rifampicina, *Hypericum perforatum*).

Nu se recomandă administrarea amlodipinei cu grepfrut sau cu suc de grepfrut deoarece biodisponibilitatea poate fi crescută la unii pacienți, având ca rezultat efecte crescute de reducere a tensiunii arteriale.

Dantrolen (perfuzie)

La animale, fibrilația ventriculară letală și colapsul cardiovascular au fost observate în asocieră cu hiperpotasemia care apare după administrarea intravenoasă de verapamil și dantrolen. Din cauza riscului de hiperpotasemie, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina, la pacienții susceptibili de hipertermie malignă și în abordarea terapeutică a hipertermiei maligne.

Efecte ale amlodipinei asupra altor medicamente

Efectul amlodipinei de reducere a tensiunii arteriale este aditiv efectelor de reducere a tensiunii arteriale ale altor medicamente cu proprietăți antihipertensive.

Tacrolimus

Există un risc de creștere a concentrațiilor tacrolimusului în sânge atunci când acesta este administrat concomitent cu amlodipina, dar mecanismul farmacocinetic al acestei interacțiuni nu este pe deplin înțeles. Pentru a evita toxicitatea tacrolimusului, administrarea de amlodipină la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentrațiilor tacrolimusului în sânge și ajustarea dozelor de tacrolimus, atunci când este adecvat.

Inhibitori ai activării factorului-țintă al rapamicinei la mamifere (mTOR)

Inhibitorii mTOR cum sunt sirolimus, temsirolimus și everolimus sunt substraturi CYP3A. Amlodipina este un inhibitor slab al CYP3A. În cazul utilizării concomitente cu inhibitori ai mTOR, amlodipina poate determina creșterea expunerii la inhibitori ai mTOR.

Ciclosporină

Nu au fost efectuate studii de interacțiune medicamentoasă cu ciclosporină și amlodipină la voluntari sănătoși sau la alte grupe de pacienți, cu excepția pacienților cu transplant renal, la care au fost observate creșteri variabile ale concentrației plasmatică de ciclosporină (medie 0-40%). Trebuie luată în considerare monitorizarea concentrațiilor plasmatică de ciclosporină la pacienții cu transplant renal la care se administrează concomitent amlodipină și trebuie redusă doza de ciclosporină, conform necesităților.

Simvastatină

Administrarea concomitentă a unor doze repetate de amlodipină 10 mg cu simvastatină 80 mg a avut ca rezultat o creștere cu 77% a expunerii la simvastatină, în comparație cu administrarea de simvastatină în monoterapie. La pacienții tratați concomitent cu amlodipină, doza de simvastatină trebuie limitată la 20 mg pe zi.

În studiile clinice de interacțiuni, amlodipina nu a influențat proprietățile farmacocinetice ale atorvastatinei, digoxinei sau warfarinei.

Interacțiuni cu atorvastatina

Efecte ale medicamentelor administrate concomitent asupra atorvastatinei

Atorvastatina este metabolizată prin intermediul citocromului P450 3A4 (CYP3A4) și este substrat al proteinelor hepatice de transport, polipeptidului de transport al anionilor organici 1B1 (OATP1B1) și transportorului 1B3 (OATP1B3). Metaboliții atorvastatinei sunt substraturi ale OATP1B1.

Atorvastatina este de asemenea identificată ca substrat al transportorilor de eflux glicoproteina-P (P-gp) și al proteinei de rezistență la cancerul mamar (BCRP), care pot limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei (vezi pct. 5.2). Administrarea concomitentă cu medicamente care sunt inhibitori ai CYP3A4 sau ai proteinelor transportoare poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice ale atorvastatinei și la creșterea riscului de miopatie. Acest risc poate fi crescut și în cazul administrării concomitente de atorvastatină cu alte medicamente care au un potențial de inducere a miopatiei, cum sunt derivații de acid fibric și ezetimib (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai CYP3A4

S-a demonstrat că inhibitorii puternici ai CYP3A4 duc la creșterea marcată a concentrațiilor plasmatice de atorvastatină (vezi Tabelul 1 și informațiile specifice de mai jos). Administrarea concomitentă cu un inhibitor puternic al CYP3A4 (de exemplu: ciclosporină, telitromicină, claritromicină, delavirdină, stiripentol, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, unele antivirale utilizate pentru tratamentul VHC (de exemplu elbasvir/grazoprevir) și inhibitori ai proteazei HIV, incluzând ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, etc.) trebuie evitată pe cât posibil. În cazul în care administrarea concomitentă a acestor medicamente cu atorvastatina nu poate fi evitată, pentru atorvastatină trebuie utilizate doze inițiale și maxime mai reduse și se recomandă monitorizarea clinică corespunzătoare a pacientului (vezi Tabelul 1).

Inhibitorii moderați ai CYP3A4 (de exemplu: eritromicină, diltiazem, verapamil și fluconazol) pot crește concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei (vezi Tabelul 1). A fost observată o creștere a riscului de miopatie în cazul administrării concomitente de eritromicină cu statine. Nu au fost efectuate studii de interacțiune care să evalueze efectele amiodaronei sau verapamilului asupra atorvastatinei. Atât amiodarona cât și verapamilul au o acțiune inhibitorie cunoscută asupra CYP3A4, iar administrarea concomitentă a cu atorvastatină poate duce la creșterea expunerii la atorvastatină. Ca urmare, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze maxime reduse de atorvastatină și se recomandă monitorizarea clinică corespunzătoare a pacientului, în cazul administrării concomitente cu inhibitori moderați ai CYP3A4. Se recomandă monitorizarea clinică corespunzătoare la inițierea tratamentului sau după ajustarea dozelor de inhibitor.

Inductori ai CYP3A4

Administrarea concomitentă a atorvastatinei cu inductori ai izoenzimei 3A a citocromului P450 (de exemplu: efavirenz, rifampicină, sunătoare) poate duce la reduceri variabile ale concentrațiilor plasmatice ale atorvastatinei. Datorită mecanismului dublu de interacțiune al rifampicinei (inducerea izoenzimei 3A a citocromului P450 și inhibarea recaptării transportorului OATP1B1 la nivelul hepatocitelor), administrarea simultană a atorvastatinei și rifampicinei este recomandată, deoarece administrarea de atorvastatină la un interval prelungit de timp după administrarea rifampicinei a fost asociată cu o reducere semnificativă a concentrațiilor plasmatice de atorvastatină. Efectul rifampicinei asupra concentrațiilor plasmatice de atorvastatină la nivelul hepatocitelor este, însă, necunoscut, iar dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați cu atenție în privința eficacității.

Inhibitori ai transportorilor

Inhibitorii proteinelor transportoare pot crește expunerea sistemică la atorvastatină. Atât ciclosporina cât și letermovir sunt inhibitori ai transportorilor implicați în dispunerea atorvastatinei, adică OATP1B1/1B3, P-gp și BCRP, ducând la o expunere sistemică crescută la atorvastatină (vezi Tabelul 1). Nu este cunoscut efectul inhibării recaptării hepatice a proteinelor transportoare asupra expunerii atorvastatinei la nivelul hepatocitelor. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă reducerea dozei, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție în privința eficacității (vezi Tabelul 1).

Nu se recomandă utilizarea atorvastatinei la pacienții care utilizează letermovir concomitent cu ciclosporină (vezi pct. 4.4).

Gemfibrozil/derivați ai acidului fibric

Utilizarea fibraților în monoterapie este asociată ocazional cu evenimente musculare, inclusiv rabdomioliză. Riscul de apariție a acestor evenimente este crescut în cazul utilizării asocierii de derivați ai acidului fibric și atorvastatină. Dacă administrarea asociată nu poate fi evitată, trebuie utilizate dozele minime de atorvastatină necesare pentru atingerea obiectivului terapeutic, iar pacienții trebuie monitorizați corespunzător (vezi pct. 4.4).

Ezetimib

Utilizarea ezetimibului în monoterapie este asociată cu evenimente musculare, inclusiv rabdomioliză. Ca urmare, riscul de apariție a acestor evenimente este crescut în cazul utilizării asociate de ezetimib și atorvastatină. Se recomandă monitorizarea clinică corespunzătoare a acestor pacienți.

Colestipol

Concentrațiile plasmatice de atorvastatină și ale metaboliților săi activi au fost mai mici (rata concentrației de atorvastatină: 0,74) în cazul administrării concomitente de colestipol și atorvastatină. Cu toate acestea, efectele asupra lipidelor au fost mai mari în cazul administrării concomitente a colestipolului și atorvastatinei, decât în cazul monoterapiei cu oricare dintre cele două medicamente.

Acid fusidic

Riscul de apariție a miopatiei, inclusiv rabdomioliză, poate fi crescut de utilizarea acidului fusidic administrat sistemic concomitent cu statine. Mecanismul acestei interacțiuni (fie farmacodinamică, fie farmacocinetică, fie ambele) nu este cunoscut deocamdată. Au existat raportări de rabdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienți cărora li s-au administrat concomitent aceste medicamente. Dacă tratamentul cu acid fusidic administrat sistemic este necesar, tratamentul cu atorvastatină trebuie întrerupt pe întreaga durată a tratamentului cu acid fusidic. Vezi și pct. 4.4.

Colchicină

Deși nu au fost realizate studii referitoare la interacțiunea dintre atorvastatină și colchicină, după administrarea concomitentă de atorvastatină și colchicină au fost raportate cazuri de miopatie; astfel prescrierea atorvastatinei împreună cu colchicina trebuie făcută cu precauție.

Efecte ale atorvastatinei asupra medicamentelor administrate concomitent

Digoxină

Când au fost administrate concomitent doze repetate de digoxină și atorvastatină 10 mg, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru ale digoxinei au crescut ușor. Pacienții tratați cu digoxină trebuie monitorizați cu atenție.

Contraceptive orale

Administrarea concomitentă de atorvastatină și contraceptive orale a determinat creșterea concentrației de noretindronă și etinilestradiol.

Warfarină

În cadrul unui studiu clinic efectuat la pacienți tratați pe termen lung cu warfarină, administrarea concomitentă de atorvastatină 80 mg pe zi și warfarină a determinat scăderea minoră, cu aproximativ 1,7 secunde, a timpului de protrombină în timpul primelor 4 zile de administrare, cu revenire la valorile normale în decurs de 15 zile de tratament concomitent cu atorvastatină. Deși au fost raportate doar cazuri foarte rare de interacțiuni anticoagulante semnificative clinic, timpul de protrombină trebuie determinat înaintea începerii administrării atorvastatinei la pacienții tratați cu anticoagulante cumarinice și suficient de frecvent în timpul fazei inițiale a tratamentului, pentru a preveni apariția modificărilor semnificative ale timpului de protrombină. Odată ce s-a confirmat că timpul de protrombină este stabil, la pacienții tratați cu anticoagulante cumarinice monitorizarea timpului de protrombină se poate face la intervalele uzuale. Dacă doza de atorvastatină este modificată sau administrarea este întreruptă, trebuie repetată aceeași procedură. Tratamentul cu atorvastatină nu a fost

asociat cu sângerări sau cu modificări ale timpului de protrombină la pacienții care nu utilizează anticoagulante.

Tabelul 1: Efecte ale medicamentelor administrate concomitent asupra farmacocineticii atorvastatinei

Medicamentul administrat concomitent și schema terapeutică	Atorvastatină		
	Doza (mg)	Rata ASC ^{&}	Recomandări clinice [#]
Tipranavir 2x500 mg pe zi / Ritonavir 2x200 mg pe zi, 8 zile (zilele 14 la 21)	40 mg în ziua 1, 10 mg în ziua 20	9,4	În cazurile în care administrarea concomitentă cu atorvastatină este necesară, nu se va depăși doza de 10 mg atorvastatină pe zi. Se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Ciclosporină 5,2 mg/kg și zi, doză stabilă	1x10 mg pe zi timp de 28 zile	8,7	
Telaprevir 750 mg la interval de 8 ore, 10 zile	20 mg, doză unică	7,9	
Glecaprevir 1x400 mg / Pibrentasvir 1x120 mg, 7 zile	1x10 mg timp de 7 zile	8,3	Este contraindicată administrarea concomitentă cu produse care conțin glecaprevir sau pibrentasvir (vezi pct. 4.3).
Lopinavir 2x400 mg pe zi / Ritonavir 2x100 mg pe zi, 14 zile	1x20 mg pe zi timp de 4 zile	5,9	În cazurile în care administrarea concomitentă cu atorvastatină este necesară, se recomandă utilizarea celor mai mici doze de întreținere. Dacă dozele de atorvastatină depășesc 20 mg, se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Claritromicină 2x500 mg pe zi, 9 zile	1x80 mg pe zi timp de 8 zile	4,5	
Saquinavir 2x400 mg pe zi/ Ritonavir (2x300 mg pe zi în zilele 5-7, crescută la 2x400 mg pe zi în ziua 8), zilele 4-18, la 30 minute după administrarea atorvastatinei	1x40 mg pe zi timp de 4 zile	3,9	
Darunavir 2x300 mg pe zi/ Ritonavir 2x100 mg pe zi, 9 zile	1x10 mg pe zi timp de 4 zile	3,4	În cazurile în care administrarea concomitentă cu atorvastatină este necesară, se recomandă utilizarea celor mai mici doze de întreținere. Dacă dozele de atorvastatină depășesc 40 mg, se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Itraconazol 1x200 mg pe zi, 4 zile	40 mg doză unică	3,3	
Fosamprenavir 2x700 mg pe zi/ Ritonavir 2x100 mg pe zi, 14 zile	1x10 mg/zi timp de 4 zile	2,5	
Fosamprenavir 2x1400 mg pe zi, 14 zile	1x10 mg pe zi timp de 4 zile	2,3	Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească o doză zilnică de 20 mg în timpul administrării concomitente cu medicamente care conțin letermovir.
Letermovir 1x480 mg, 10 zile	20 mg, doză unică	3,29	
Boceprevir 3x800 mg pe zi, 7 zile	40 mg, doză unică	2,3	

Medicamentul administrat concomitent și schema terapeutică	Atorvastatină		
	Doza (mg)	Rata ASC ^{&}	Recomandări clinice [#]
			clinică a acestor pacienți. Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească o doză zilnică de 20 mg în timpul administrării concomitente cu boceprevir.
Elbasvir 1x50 mg / Grazoprevir 1x200 mg, 13 zile	10 mg doză unică	1,95	Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească o doză zilnică de 20 mg în timpul administrării concomitente cu produse care conțin elbasvir sau grazoprevir.
Nelfinavir 2x1250 mg pe zi, 14 zile	1x10 mg pe zi timp de 28 zile	1,74	Fără recomandări specifice.
Diltiazem 1x240 mg pe zi, 28 zile	40 mg, doză unică	1,51	După inițierea tratamentului cu diltiazem sau după ajustarea dozelor, se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Suc de grepfrut, 1x240 ml pe zi*	40 mg, doză unică	1,37%	Nu se recomandă ingerarea unor cantități mari de suc de grepfrut împreună cu atorvastatină.
Gemfibrozil 2x600 mg pe zi, 7 zile	40 mg, doză unică	1,35%	Se recomandă doze inițiale mai reduse și monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Eritromicină 4x500 mg pe zi, 7 zile	10 mg, doză unică	1,33	Se recomandă doze maxime mai reduse și monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Amlodipină 10 mg, doză unică	80 mg, doză unică	1,18	Fără recomandări specifice.
Rifampicină 1x600 mg pe zi, 7 zile (administrare concomitentă)	40 mg, doză unică	1,12	Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă administrarea simultană a rifampicinei și atorvastatinei, însoțită de monitorizare clinică.
Rifampicină 1x600 mg/zi, 5 zile (doze separate)	40 mg, doză unică	0,2	
Fenofibrat 1x160 mg pe zi, 7 zile	40 mg, doză unică	1,03%	Se recomandă doze inițiale mai reduse și monitorizarea clinică a acestor pacienți.
Cimetidină 4x300 mg pe zi, 2 săptămâni	1x10 mg pe zi, 2 săptămâni	1	Fără recomandări specifice.
Colestipol 2x10 g pe zi, 24 săptămâni	1x40 mg pe zi, timp de 8 săptămâni	0,74**	Fără recomandări specifice.
Suspensie antiacidă care conține hidroxid de magneziu și hidroxid de aluminiu, 4x30 ml pe zi, 17 zile	1x10 mg pe zi, 15 zile	0,66	Fără recomandări specifice.
Efavirenz 1x600 mg pe zi, 14 zile	10 mg timp de 3 zile	0,59	Fără recomandări specifice.

[&] Reprezintă rata tratamentelor (medicamentul administrat concomitent plus atorvastatină comparativ

cu atorvastatină în monoterapie).

Vezi pct. 4.4 și 4.5 pentru semnificația clinică.

* Conține una sau mai multe componente care inhibă CYP3A4 și poate crește concentrațiile plasmatică ale medicamentelor metabolizate de CYP3A4. Consumul unui pahar cu 240 ml suc de grepfrut a dus și la reducerea ASC pentru metabolitul activ ortohidroxilic cu 20,4%. Cantitățile mari de suc de grepfrut (peste 1,2 l pe zi, timp de 5 zile) au crescut ASC a atorvastatinei de 2,5 ori și ASC a fracției active (atorvastatină și metaboliti). Inhibitorii reductazei HMG-CoA de 1,3 ori.

** Rată bazată pe o mostră unică luată după 8-16 ore de la administrarea dozei.

Tabelul 2: Efecte ale atorvastatinei asupra farmacocineticii medicamentelor administrate concomitent

Atorvastatină și schema terapeutică	Medicamentul administrat concomitent		
	Doza (mg)	Rata ASC ^{&}	Recomandări clinice [#]
1x40 mg pe zi, 22 zile	Contraceptive orale 1 comprimat pe zi, 2 luni - noretindronă 1 mg - etinilestradiol 35 µg	1,28 1,19	Fără recomandări specifice.
1x80 mg pe zi, 10 zile	Digoxină 1x0,25 mg pe zi, 20 zile	1,15%	Pacienții tratați cu digoxină trebuie monitorizați corespunzător.
1x10 mg pe zi	Tipranavir 2x500 mg pe zi / ritonavir 2x 200 mg pe zi, 7 zile	1,08	Fără recomandări specifice.
1x80 mg pe zi, 15 zile	* Fenazonă, 600 mg, doză unică	1,03%	Fără recomandări specifice.
1x10 mg pe zi, 4 zile	Fosamprenavir 2x700 mg pe zi / ritonavir 2x100 mg pe zi, 14 zile	0,99	Fără recomandări specifice.
1x10 mg pe zi, 4 zile	Fosamprenavir 2x1400 mg pe zi, 14 zile	0,73	Fără recomandări specifice.

[&] Reprezintă rata tratamentelor (medicamentul administrat concomitent plus atorvastatină comparativ cu atorvastatină în monoterapie).

* Administrarea concomitentă de doze repetate de atorvastatină și fenazonă a produs efecte mici sau nedetectabile asupra clearance-ului fenazonei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Duplecor este contraindicat în timpul sarcinii și alăptării (vezi pct. 4.3).

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze în timpul tratamentului măsuri contraceptive adecvate (vezi pct. 4.3).

Sarcina

Siguranța utilizării atorvastatinei și amlodipinei la gravide nu a fost stabilită.

În studiile efectuate la animale, toxicitatea indusă de amlodipină asupra funcției de reproducere a fost observată la doze mari (vezi pct. 5.3).

Atorvastatina este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Siguranța la gravide nu a fost stabilită. Nu au fost efectuate studii clinice controlate cu administrare de atorvastatină la gravide. Rareori au fost raportate malformații congenitale consecutive expunerii intrauterine la inhibitori de HMG-CoA reductază. Studiile la animale au demonstrat toxicitatea asupra funcției de reproducere

(vezi pct. 5.3).

Administrarea de atorvastatină la gravide poate reduce concentrațiile fetale de mevalonat, care este un precursor al biosintezei colesterolului. Ateroscleroza este un proces cronic, iar întreruperea tratamentului cu medicamente hipolipemiante pe parcursul sarcinii ar trebui să aibă un impact redus asupra riscului de lungă durată asociat hipercolesterolemiei primare.

Din aceste motive, atorvastatina nu trebuie administrată la gravide, la femei care încearcă să rămână gravide sau la care se presupune o sarcină. Tratamentul cu atorvastatină trebuie întrerupt pe durata sarcinii sau până la excluderea unei posibile sarcini (vezi punctul 4.3).

Alăptarea

Amlodipina este excretată în laptele uman. Proporția dozei materne primite de sugar a fost estimată într-un interval intercuartilic de 3-7%, cu o valoare maximă de 15%. Nu se cunoaște efectul amlodipinei asupra sugarului.

Nu se știe dacă atorvastatina și metaboliții săi se excretă în laptele matern.

La șobolani, concentrațiile plasmatică ale atorvastatinei și ale metaboliților săi activi sunt similare concentrațiilor din lapte (vezi pct. 5.3).

Din cauza potențialului de apariție a unor reacții adverse grave, femeile tratate cu Duplecort nu trebuie să-și alăpteze copiii (vezi punctul 4.3). Atorvastatina este contraindicată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

În cadrul studiilor efectuate la animale, atorvastatina nu a avut niciun efect asupra fertilității masculilor sau femelelor (vezi pct. 5.3).

La unii pacienți tratați cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice privind efectul potențial al amlodipinei asupra fertilității nu sunt suficiente. În cadrul unui studiu efectuat la șobolani au fost observate reacții adverse asupra fertilității masculilor (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Amlodipina poate avea o influență ușoară sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. La pacienții tratați cu amlodipină, care prezintă amețeli, cefalee, fatigabilitate sau greață, capacitatea de a reacționa poate fi afectată. Se recomandă prudență, în special la inițierea tratamentului.

Atorvastatina are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse care au fost observate la atorvastatină sau la amlodipină administrate în monoterapie pot fi reacții adverse potențiale în cazul utilizării de Duplecort.

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu amlodipină sunt: somnolență, amețeli, cefalee, palpitații, hiperemie facială, dureri abdominale, grețuri, tumefiere a gleznei, edem și fatigabilitate.

În baza de date a studiului clinic controlat cu placebo privind atorvastatina, care a inclus 16066 pacienți (8755 în grupul de tratament cu atorvastatină comparativ cu 7311 în grupul la care s-a administrat placebo) evaluați pe o perioadă medie de 53 de săptămâni, 5,2% dintre pacienții tratați cu atorvastatină au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor adverse, comparativ cu 4,0% dintre pacienții din grupul la care s-a administrat placebo.

Pe baza datelor din studiile clinice și a experienței vaste din perioada de după punerea pe piață,

următorul tabel prezintă profilul reacțiilor adverse la atorvastatină și amlodipină.

Estimarea frecvenței evenimentelor a fost făcută utilizând următoarele criterii convenționale: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse la <u>atorvastatină</u>	Reacții adverse la <u>amlodipină</u>
Infecții și infestări	<i>Frecvente</i>	Rinofaringită	
Tulburări hematologice și limfatic	<i>Rare</i>	Trombocitopenie	
	<i>Foarte rare</i>		Trombocitopenie, leucopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	<i>Frecvente</i>	Reacții alergice	
	<i>Foarte rare</i>	Reacție anafilactică	Reacții alergice
Tulburări metabolice și de nutriție	<i>Frecvente</i>	Hiperglicemie	
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Hipoglicemie, scădere a apetitului alimentar	
	<i>Foarte rare</i>		Hiperglicemie
Tulburări psihice	<i>Mai puțin frecvente</i>	Insomnie Coșmaruri	Depresie, modificări ale dispoziției (inclusiv anxietate), insomnie
	<i>Rare</i>		Confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	<i>Frecvente</i>	Cefalee	Somnolență, amețeli, cefalee (în special la începutul tratamentului)
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Amețeli, parestezie, hipoestezie, disgeuzie, amnezie	Sincopă, tremor, disgeuzie, hipoestezie, parestezie
	<i>Rare</i>	Neuropatie periferică	
	<i>Foarte rare</i>		Hipertonie (la nivel muscular) Neuropatie periferică
	<i>Cu frecvență necunoscută</i>		Tulburare extrapiramidală
Tulburări oculare	<i>Frecvente</i>		Tulburări de vedere (inclusiv diplopie)
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Vedere încețoșată	
	<i>Rare</i>	Tulburări de vedere	
Tulburări acustice și vestibulare	<i>Mai puțin frecvente</i>	Tinitus	Tinitus
	<i>Foarte rare</i>	Pierdere a auzului	
Tulburări cardiace	<i>Frecvente</i>		Palpitații
	<i>Mai puțin frecvente</i>		Aritmie (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară și fibrilație atrială)
	<i>Foarte rare</i>		Infarct miocardic
Tulburări vasculare	<i>Frecvente</i>		Hiperemie facială
	<i>Mai puțin frecvente</i>		Hipotensiune arterială

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse la atorvastatină	Reacții adverse la amlodipină
	<i>Foarte rare</i>		Vasculită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<i>Frecvente</i>	Durere faringo-laringiană, epistaxis	Dispnee
	<i>Mai puțin frecvente</i>		Tuse, rinită
Tulburări gastro-intestinale	<i>Frecvente</i>	Diaree, constipație, flatulență, greață, dispepsie	Dureri abdominale, greață, dispepsie, tulburări ale motilității gastro-intestinale (inclusiv diaree și constipație)
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Vărsături, durere la nivelul abdomenului superior și inferior, eructații, pancreatită	Vărsături, xerostomie
	<i>Foarte rare</i>		Pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală
Tulburări hepatobiliare	<i>Mai puțin frecvente</i>	Hepatită	
	<i>Rare</i>	Colestază	
	<i>Foarte rare</i>	Insuficiență hepatică	Hepatită, icter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>Mai puțin frecvente</i>	Urticarie, alopecie, erupție cutanată tranzitorie, prurit	Alopecie, purpură, modificare a culorii tegumentului, hipersudorație, prurit, erupție cutanată tranzitorie, exantem, urticarie
	<i>Rare</i>	Angioedem, dermatită buloasă, inclusiv eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnsons și necroliză epidermică toxică	
	<i>Foarte rare</i>		Angioedem, eritem polimorf, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibilitate
	<i>Cu frecvență necunoscută</i>		Necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	<i>Frecvente</i>	Mialgie, artralgie, dureri ale extremităților, spasme musculare, tumefiere a articulațiilor, dorsalgie	Tumefiere a gleznei, spasme musculare
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Dureri de gât, oboseală musculară	Artralgie, mialgie, dorsalgie
	<i>Rare</i>	Miopatie, miozită, rabdomioliză, ruptură musculară, tendinopatie, uneori complicată prin ruptura tendoanelor	
	<i>Foarte rare</i>	Sindrom asemănător Lupusului eritematos sistemic	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse la <u>atorvastatină</u>	Reacții adverse la <u>amlodipină</u>
	<i>Cu frecvență necunoscută</i>	Miopatie necrotizantă mediată imun*	
Tulburări renale și ale căilor urinare	<i>Mai puțin frecvente</i>		Tulburări de micțiune, nicturie, creștere a frecvenței micțiunilor
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	<i>Mai puțin frecvente</i>		Impotență, ginecomastie
	<i>Foarte rare</i>	Ginecomastie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>Foarte frecvente</i>		Edem
	<i>Frecvente</i>		Fatigabilitate, astenie
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Stare de rău, astenie, durere toracică, edem periferic, fatigabilitate, pirexie	Dureri toracice, dureri, stare generală de rău
Investigații diagnostice	<i>Frecvente</i>	Valori anormale ale testelor funcției hepatice** Creștere a valorilor de creatin-kinază în sânge***	
	<i>Mai puțin frecvente</i>	Prezență a celulelor albe în urină, creștere ponderală	Creștere sau scădere ponderală
	<i>Foarte rare</i>		Creștere a valorilor serice ale transaminazelor hepatice****

* Vezi pct. 4.4

** Similar altor inhibitori ai HMG-CoA-reductazei, la pacienții tratați cu atorvastatină au fost raportate creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor plasmatiche. De regulă, aceste modificări au fost ușoare, tranzitorii și nu au necesitat întreruperea tratamentului. Creșterile valorilor serice ale transaminazelor hepatice semnificative din punct de vedere clinic (de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale) au fost observate la 0,8% dintre pacienții tratați cu atorvastatină. Aceste creșteri au fost proporționale cu doza și au fost reversibile la toți pacienții.

*** În cadrul studiilor clinice, s-a observat creșterea concentrației plasmatice a creatin-kinazei (CK) de peste 3 ori față de limita superioară a valorilor normale la 2,5% dintre pacienții tratați cu atorvastatină, ca și în cazul altor inhibitori de HMG-CoA-reductază. La 0,4% dintre pacienții tratați cu atorvastatină, valorile au fost de peste 10 ori mai mari față de valorile medii normale (vezi pct. 4.4).

**** În general, proporțional cu colestaza.

Copii și adolescenți

Pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani tratați cu atorvastatină au avut un profil de experiență adversă în general similar cu cel al pacienților tratați cu placebo, infecțiile fiind experiențele adverse observate cel mai frecvent în cadrul ambelor grupuri, indiferent de evaluarea cauzalității. În cadrul unui studiu cu durata de 3 ani efectuat cu atorvastatină nu a fost observat niciun efect semnificativ clinic asupra creșterii și maturării sexuale, pe baza evaluării maturării și dezvoltării generale, a evaluării stadiului Tanner și a măsurării înălțimii și greutatei. Profilul de siguranță și tolerabilitate la pacienții copii și adolescenți a fost similar cu profilul de siguranță cunoscut al atorvastatinei la pacienții adulți.

Baza de date referitoare la siguranța din studii clinice cuprinde date privind siguranța de la 520 de pacienți copii și adolescenți la care s-a administrat atorvastatină, dintre care 7 pacienți aveau vârsta sub 6 ani, 121 pacienți aveau vârsta cuprinsă între 6 și 9 ani și 392 pacienți aveau vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani. Pe baza datelor disponibile, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii sunt

similare cu cele de la adulți.

Următoarele reacții adverse au fost raportate pentru unele statine:

- disfuncție sexuală
- depresie
- cazuri excepționale de boală pulmonară interstițială, mai ales în cazul tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.4).
- diabet zaharat: frecvența va depinde de prezența sau absența factorilor de risc (valori ale glicemiei în condiții de repaus alimentar >5,6 mmol/l, IMC>30 kg/m², valori crescute ale trigliceridemie, antecedente de hipertensiune arterială).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj.

Amlodipină

Experiența privind supradozajul intenționat la om este limitată.

Simptomatologie

Datele disponibile sugerează că supradozajul marcat poate determina vasodilatație periferică excesivă și, posibil, tahicardie reflexă. A fost raportată hipotensiune arterială sistemică marcată și, probabil, prelungită, mergând până la șoc cu rezultat letal.

Edemul pulmonar non-cardiogen a fost raportat rar ca o consecință a supradozajului cu amlodipină, care se poate manifesta cu un debut întârziat (24-48 ore după ingestie) și necesită suport ventilator. Măsurile de resuscitare precoce (inclusiv supraîncărcarea cu lichide) pentru a menține perfuzia și debitul cardiac pot fi factori precipitanți.

Abordare terapeutică

Hipotensiunea arterială semnificativă clinic determinată de supradozajul cu amlodipină necesită măsuri active de susținere cardiovasculară, inclusiv monitorizarea frecventă a funcției cardiace și respiratorii, ridicarea extremităților și supravegherea debitului cardiac și a diurezei.

Administrarea unui vasoconstrictor poate fi utilă pentru corectarea tonusului vascular și a tensiunii arteriale, cu condiția ca utilizarea acestuia să nu fie contraindicată. Administrarea intravenoasă de gluconat de calciu poate fi benefică pentru a antagoniza efectele blocării canalelor de calciu.

Lavajul gastric poate fi util în unele cazuri. S-a demonstrat că administrarea de cărbune activat în intervalul de până la 2 ore după administrarea a 10 mg amlodipină la voluntarii sănătoși reduce viteza de absorbție a amlodipinei.

Deoarece amlodipina se leagă în proporție foarte mare de proteinele plasmatică, este puțin probabil ca dializa să fie eficace.

Atorvastatină

Nu este disponibil un tratament specific în cazul supradozajului cu atorvastatină. În caz de supradozaj, pacientul trebuie tratat simptomatic și, dacă este necesar, se instituie măsuri terapeutice de susținere.

Trebuie monitorizate testele hepatice și valorile concentrațiilor plasmatice ale CK. Din cauza faptului că atorvastatina se leagă în proporție foarte mare de proteinele plasmatice nu este de așteptat ca hemodializa să crească semnificativ eliminarea atorvastatinei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hipolipemiente, inhibitori ai HMG-CoA reductazei, alte combinații (atorvastatină și amlodipină), codul ATC: C10BX03

Atorvastatină

Atorvastatina este un inhibitor selectiv, competitiv al HMG-CoA reductazei, enzima care controlează viteza de transformare a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzimei A în mevalonat, precursor al sterolilor, inclusiv al colesterolului. Trigliceridele și colesterolul din ficat sunt încorporate în lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL) și eliberate în plasmă pentru a fi distribuite în țesuturile periferice. Lipoproteinele cu densitate mică (LDL) se formează din VLDL și sunt catabolizate în principal prin receptorul cu afinitate mare pentru LDL (receptorul LDL).

Atorvastatina scade colesterolemia și valoarea lipoproteinelor serice prin inhibarea HMG-CoA reductazei și, consecutiv, a sintezei colesterolului în ficat și crește numărul receptorilor LDL din membrana celulară hepatică, astfel încât se accelerează captarea și catabolizarea LDL.

Atorvastatina scade sinteza de LDL și numărul de particule LDL. Atorvastatina produce o creștere marcantă și susținută a activității receptorului LDL, asociată cu îmbunătățirea calitativă a particulelor LDL circulante. Atorvastatina este eficace în ceea ce privește reducerea LDL-colesterolului la pacienții cu hipercolesterolemie familială homozigotă, pacienți care, în mod normal, nu răspund la o medicație hipolipemiantă obișnuită.

Într-un studiu privind relația doză-răspuns s-a demonstrat că atorvastatina scade valoarea colesterolului total (30-46%), a LDL-colesterolului (41-61%), a apolipoproteinei B (34-50%) și a trigliceridelor (14-33%), și, în același timp, determină în proporții variabile creșterea HDL-colesterolului și a apolipoproteinei A1.

Aceste rezultate sunt valabile la pacienții cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, forme non-familiale de hipercolesterolemie, hiperlipidemii mixte, inclusiv la pacienți cu diabet zaharat non-insulino-dependent.

S-a dovedit faptul că scăderea colesterolului total, LDL-colesterolului și apolipoproteinei B reduce riscul de evenimente cardiovasculare și mortalitatea cardiovasculară.

Hipercolesterolemie familială homozigotă

Într-un studiu multicentric, deschis, cu utilizare în afara indicațiilor aprobate, cu durata de 8 săptămâni, care a inclus o fază de extensie opțională cu durata variabilă, au fost înrolați 335 de pacienți, dintre care 89 au fost identificați ca fiind pacienți cu hipercolesterolemie familială homozigotă. La acești 89 de pacienți, reducerea procentuală medie a LDL-colesterolului a fost de aproximativ 20%. Atorvastatina a fost administrată în doze de până la 80 mg pe zi.

Ateroscleroză

În studiul REVERSAL (Reducere a aterosclerozei cu terapie hipolipemiantă agresivă), efectul tratamentului hipolipemiant intensiv cu atorvastatină 80 mg comparativ cu gradul standard de scădere a concentrației lipidelor cu pravastatină 40 mg asupra aterosclerozei coronariene a fost evaluat prin ecografie intravasculară (ECIV), în timpul angiografiei, la pacienți cu boală coronariană ischemică. În acest studiu randomizat, multicentric, în dublu-orb, controlat, ECIV s-a efectuat la momentul inițial și

la 18 luni la 502 pacienți. În grupul de tratament cu atorvastatină (n=253) nu a existat nicio evoluție a aterosclerozei.

Modificarea procentuală mediană, față de momentul inițial, a volumului total al ateromului (criteriul principal de evaluare al studiului) a fost de -0,4% (p=0,98) în grupul de tratament cu atorvastatină și de +2,7% (p=0,001) în grupul de tratament cu pravastatină (nr=249). Comparativ cu pravastatina, efectele atorvastatinei au fost semnificative statistic (p=0,02). Efectul tratamentului hipolipemiant intensiv asupra criteriilor finale de evaluare cardiovasculare (de exemplu: necesitatea revascularizării, infarctul miocardic non letal, decesul de cauză coronariană) nu a fost investigat în acest studiu.

În grupul de tratament cu atorvastatină, LDL-colesterolul a fost redus la o medie de 2,04 mmol/l \pm 0,8 (78,9 mg/dl \pm 30) față de valoarea de la momentul inițial de 3,89 mmol/l \pm 0,7 (150 mg/dl \pm 28), iar în grupul de tratament cu pravastatină LDL-colesterolul a fost redus la o medie de 2,85 mmol/l \pm 0,7 (110 mg/dl \pm 26) față de valoarea de la momentul inițial, de 3,89 mmol/l \pm 0,7 (150 mg/dl \pm 26), (p<0,0001). Atorvastatina a scăzut, de asemenea, semnificativ colesterolul total (CT) mediu cu 34,1% (pravastatină: -18,4%, p<0,0001), concentrațiile medii de trigliceride cu 20% (pravastatină: -6,8%, p<0,0009) și concentrația medie de apolipoproteină B cu 39,1% (pravastatină: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatina a determinat creșterea HDL colesterolului mediu cu 2,9% (pravastatină: +5,6%, p=NS). A existat o reducere medie cu 36,4% a PCR în grupul de tratament cu atorvastatină comparativ cu o reducere cu 5,2% în grupul de tratament cu pravastatină (p<0,0001).

Rezultatele studiului au fost obținute în cazul utilizării dozei de atorvastatină 80 mg. Ca urmare, acestea nu pot fi extrapolate pentru doze mai mici.

Profilurile de siguranță și tolerabilitate între cele două grupuri de tratament au fost comparabile.

Efectele tratamentului hipolipemiant intensiv asupra criteriilor finale de evaluare cardiovasculare principale nu au fost investigate în acest studiu. Din această cauză, semnificația clinică a acestor rezultate imagistice în ceea ce privește prevenirea primară și secundară a evenimentelor cardiovasculare nu este cunoscută.

Sindrom coronarian acut

În studiul MIRACL, a fost evaluată administrarea dozei de atorvastatină 80 mg la 3086 pacienți (atorvastatină n=1.538; placebo n=1.548) cu sindrom coronarian acut (IM non-Q sau angină instabilă). Tratamentul a fost inițiat în timpul fazei acute după internarea în spital și a durat 16 săptămâni. Tratamentul cu doza de atorvastatină 80 mg pe zi a crescut durata de timp până la detectarea manifestărilor din cadrul criteriului principal de evaluare combinat, definit ca decesul de orice cauză, IM non letal, stopul cardiac resuscitat sau angina pectorală cu dovezi de ischemie miocardică care necesită spitalizare, indicând o reducere a riscului cu 16% (p=0,048). Acest lucru s-a datorat mai ales unei scăderi cu 26% a reinternărilor pentru angina pectorală, cu dovezi de ischemie miocardică (p=0,018). Celelalte criterii finale de evaluare secundare nu au fost semnificative statistic în sine (global: placebo 22,2%, atorvastatină: 22,4%).

Profilul de siguranță al atorvastatinei în studiul MIRACL a fost în concordanță cu cel descris la pct. 4.8.

Prevenția bolii cardiovasculare

Efectul atorvastatinei asupra bolii coronariene ischemice letale și non-letale a fost evaluat într-un studiu randomizat, în dublu-orb, controlat cu placebo, studiul anglo-scandinav privind rezultatele cardiace în grupul cu tratament hipolipemiant (ASCOT-LLA). Pacienții erau hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 40 și 79 de ani, fără infarct miocardic anterior sau tratament anterior al anginei pectorale, și au avut concentrații de colesterol total \leq 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Toți pacienții aveau cel puțin 3 factori de risc cardiovasculari pre-existenți: sexul masculin, vârsta \geq 55 ani, fumatul, diabetul zaharat, antecedente de BCI la rude de gradul întâi, raport colesterol total/HDL colesterol $>$ 6, boală vasculară periferică, hipertrofie ventriculară stângă, eveniment vascular cerebral anterior, trasee

anormale specifice pe ECG, proteinurie/albuminurie. Nu toți pacienții incluși aveau un risc mare pentru un prim eveniment cardiovascular.

Pacienții au fost tratați cu terapie antihipertensivă (fie amlodipină, fie atenolol) și li s-a administrat fie atorvastatină 10 mg pe zi (n = 5168), fie placebo (n = 5137).

Efectul atorvastatinei de reducere a riscului relativ și absolut a fost după cum urmează:

Eveniment	Reducere a riscului relativ (%)	Număr de evenimente (atorvastatină față de placebo)	Reducere a riscului absolut (%) ¹	Valoarea p
BCI letală plus IM non letal	36%	100 față de 154	1,1%	0,0005
Total evenimente cardiovasculare și proceduri de revascularizare	20%	389 față de 483	1,9%	0,0008
Total evenimente coronariene	29%	178 față de 247	1,4%	0,0006

¹Pe baza diferenței incidențelor evenimentelor pe parcursul unei urmăriri mediane de 3,3 ani. BCI = boală coronariană ischemică; IM = infarct miocardic.

Mortalitatea totală și mortalitatea cardiovasculară nu s-au redus semnificativ (185 față de 212 evenimente, p=0,17 și 74 față de 82 de evenimente, p=0,51). În analizele de subgrup în funcție de sex (81% bărbați, 19% femei), s-a observat un efect benefic al atorvastatinei la bărbați, dar acesta nu a fost stabilit la femei, posibil din cauza unei incidențe mici a evenimentelor în subgrupul care a inclus femei. Mortalitatea globală și cardiovasculară a fost mai mare la pacienți (38 cazuri față de 30 și 17 față de 12), dar aceste valori nu au fost semnificative statistic. A existat o interacțiune semnificativă a tratamentului, în funcție de terapia antihipertensivă de la momentul inițial. Criteriul final principal de evaluare (BCI letală plus IM non letal) a fost redus semnificativ de administrarea de atorvastatină la pacienții tratați cu amlodipină (RR 0,47 [0,32-0,69], p = 0,00008), dar nu și la cei tratați cu atenolol (RR 0,83 [0,59-1,17], p=0,287).

Efectul atorvastatinei asupra bolii cardiovasculare letale și non-letale a fost, de asemenea, evaluat într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, în dublu-orb, multicentric, studiul CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, cu vârsta cuprinsă între 40 și 75 de ani, fără antecedente de boală cardiovasculară și cu LDL colesterol $\leq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) și trigliceride $\leq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Toți pacienții prezentau cel puțin unul dintre următorii factori de risc: hipertensiune arterială, fumător în prezent, retinopatie, microalbuminurie sau macroalbuminurie.

Pacienții au fost tratați fie cu atorvastatină 10 mg pe zi (n=1428), fie li s-a administrat placebo (n=1410) pentru o durată mediană de urmărire de 3,9 ani.

Efectul atorvastatinei de reducere a riscului relativ și absolut a fost după cum urmează:

Eveniment	Reducere a riscului relativ (%)	Număr de evenimente (atorvastatină față de placebo)	Reducere a riscului absolut (%) ¹	valoarea p
Evenimente cardiovasculare majore (IMA letal și non letal, IM silențios, deces prin BCI acută, angină pectorală instabilă, CABG, PTCA, revascularizare, accident	37%	83 față de 127	3,2%	0,0010

vascular cerebral)				
IM (IMA letal și non letal IMA, IM silențios)	42%	38 față de 64	1,9%	0,0070
Accidente vasculare cerebrale (letale și non letale)	48%	21 față de 39	1,3%	0,0163

¹ Pe baza diferenței incidențelor evenimentelor pe parcursul unei monitorizări mediane de 3,9 ani. IMA = infarct miocardic acut; CABG = operație de by-pass aorto-coronarian; BCI = boală coronariană ischemică; IM = infarct miocardic; PTCA= angioplastie coronariană percutanată.

Nu au existat dovezi ale vreunei diferențe în ceea ce privește efectul tratamentului în funcție de sexul, vârsta sau concentrația inițială de LDL-colesterol a pacientului. A fost observată o tendință favorabilă în ceea ce privește incidența mortalității (82 decese în grupul la care s-a administrat placebo față de 61 decese în grupul de tratament cu atorvastatină, p=0,0592).

Accident vascular cerebral recurent

În studiul SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels – Prevenția Accidentelor vasculare cerebrale prin reducerea agresivă a valorilor colesterolului), a fost evaluat efectul administrării de atorvastatină în doză de 80 mg pe zi sau placebo asupra accidentelor vasculare cerebrale la 4731 pacienți cu AVC (accident vascular cerebral) sau AIT (accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu) în ultimele 6 luni, fără antecedente de BCI (boală coronariană ischemică). Pacienții au fost 60% bărbați, cu vârsta între 21 și 92 de ani (în medie 63 de ani) și cu valori inițiale medii ale LDL-colesterolului de 133 mg/dl (3,4 mmol/l). În grupul de tratament cu atorvastatină valoarea medie a LDL-colesterolului a fost de 73 mg/dl (1,9 mmol/l), iar în grupul la care s-a administrat placebo de 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Perioada medie de urmărire a fost de 4,9 ani.

Administrarea de atorvastatină în doză de 80 mg a redus riscul definit de criteriul principal final de evaluare prin AVC letal sau non-letal cu 15% (RR 0,85; ÎI 95%, 0,72-1,00; p=0,05 sau 0,84; ÎI 95%, 0,71-0,99; p=0,03 după ajustarea la factorii inițiali) comparativ cu placebo. Mortalitatea generală a fost de 9,1% (216/2365) în grupul de tratament cu atorvastatină, comparativ cu 8,9% (211/2366) în grupul la care s-a administrat placebo.

Într-un studiu retrospectiv, administrarea de atorvastatină în doză de 80 mg a redus incidența accidentului vascular cerebral ischemic (218/2365, 9,2% față de 274/2.366, 11,6%, p=0,01) și a crescut incidența accidentului vascular cerebral hemoragic (55/2365, 2,3% față de 33/2366, 1,4%, p=0,02) comparativ cu placebo.

- Riscul de accident vascular cerebral hemoragic a crescut la pacienții cu accident vascular cerebral hemoragic în antecedente care au fost incluși în studiu (7/45 în grupul de tratament cu atorvastatină, comparativ cu 2/48 în grupul la care s-a administrat placebo; RR 4,06; ÎI 95%, 0,84-19,57), iar riscul de accident vascular cerebral ischemic a fost similar (3/45 în grupul de tratament cu atorvastatină, comparativ cu 2/48 în grupul la care s-a administrat placebo; RR 1,64; ÎI 95%, 0,27-9,82).
- Riscul de accident vascular cerebral hemoragic a crescut la pacienții cu infarct lacunar în antecedente care au fost incluși în studiu (20/708 în grupul de tratament cu atorvastatină, față de 4/701 în grupul la care s-a administrat placebo; RR 4,99; ÎI 95%, 1,71-14,61), însă riscul de accident vascular cerebral ischemic a fost, de asemenea, scăzut la acești pacienți (79/708 în grupul de tratament cu atorvastatină, față de 102/701 în grupul la care s-a administrat placebo; RR 0,76; ÎI 95%, 0,57-1,02). Este posibil ca riscul total de accident vascular cerebral să fie mai mare la pacienții cu infarct lacunar în antecedente, tratați cu doza de atorvastatină 80 mg pe zi.

Mortalitatea generală a fost de 15,6% (7/45) în grupul de tratament cu atorvastatină, față de 10,4%

(5/48) în subgrupul pacienților cu accident vascular cerebral hemoragic în antecedente. În subgrupul pacienților cu infarct lacunar în antecedente, mortalitatea generală a fost de 10,9% (77/708) în grupul de tratament cu atorvastatină, față de 9,1% (64/701) în grupul la care s-a administrat placebo.

Copii și adolescenți

Hipercolesterolemia familială heterozigotă la pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 ani
Un studiu clinic deschis, cu o durată de 8 săptămâni, de evaluare a farmacocineticii, farmacodinamicii și siguranței și tolerabilității atorvastatinei a fost realizat la copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă confirmată genetic și cu valoare inițială a LDL-colesterolului ≥ 4 mmol/l. În total au fost înrolați 39 de copii și adolescenți, cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani. În Cohorta A au fost incluși 15 copii, cu vârsta între 6 și 12 ani, în stadiul Tanner 1. În Cohorta B au fost incluși 24 copii și adolescenți, cu vârsta între 10 și 17 ani, în stadiul Tanner ≥ 2 .

În Cohorta A, doza inițială de atorvastatină a fost de 5 mg pe zi, sub formă de comprimate masticabile, iar în Cohorta B, doza inițială a fost de 10 mg pe zi, sub formă de comprimate. Dublarea dozei de atorvastatină a fost permisă dacă un subiect nu a atins valoarea țintă LDL-colesterol $< 3,35$ mmol/l până în săptămâna a patra și atorvastatina a fost bine tolerată.

Valorile medii ale LDL-colesterolului, colesterolului total, VLDL-colesterolului și apolipoproteinei B au scăzut la toți pacienții până în săptămâna a doua. La pacienții a căror doză a fost dublată, au fost observate scăderi suplimentare încă din săptămâna a doua, la prima determinare după creșterea dozei. Scăderea medie procentuală a valorilor parametrilor profilului lipidic a fost similară în ambele cohorte, indiferent dacă pacienții au rămas în tratament cu doza inițială sau li s-a dublat doza. În medie, la momentul de evaluare din săptămâna a opta, modificarea față de valoarea inițială, în procente, a fost pentru LDL-colesterol de aproximativ 40%, iar pentru colesterolul total de aproximativ 30%, pe întregul interval de expunere.

În cadrul unui al doilea studiu în regim deschis, cu un singur braț, 271 de copii de sex masculin și feminin în vârstă de 6-15 ani cu hipercolesterolemie familială heterozigotă au fost incluși în studiu și tratați cu atorvastatină timp de până la trei ani. Includerea în studiu a presupus hipercolesterolemia familială heterozigotă confirmată și o valoare a LDL-colesterolului la includerea în studiu de ≥ 4 mmol/l (aproximativ 152 mg/dl). Studiul a inclus 139 de copii cu stadiul Tanner 1 de dezvoltare (în general cu vârsta cuprinsă între 6 și 10 ani). Doza de atorvastatină (o dată pe zi) a fost inițiată cu 5 mg (comprimat masticabil) la copiii cu vârsta sub 10 ani. Doza de atorvastatină pentru copiii cu vârsta de 10 ani și peste a fost inițiată cu 10 mg (o dată pe zi). Doza a putut fi ajustată pentru toți copiii pentru a ajunge la o valoare țintă a LDL-colesterolului de $< 3,35$ mmol/l. Doza medie ponderată pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 9 ani a fost de 19,6 mg, iar doza medie ponderată pentru copiii cu vârsta de 10 ani și peste a fost de 23,9 mg.

Valoarea medie (+/- deviația standard) a LDL-colesterolului la includerea în studiu a fost de 6,12 (1,26) mmol/l, însemnând aproximativ 233 (48) mg/dl. Vezi tabelul de mai jos pentru rezultatele finale.

Datele au corespuns cu efectul neadministrării niciunui medicament asupra oricăror parametri de creștere și dezvoltare (adică înălțimea, greutatea, IMC, stadiul Tanner, evaluarea Investigatorului a maturării și dezvoltării generale) la subiecții copii și adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă cărora li s-a administrat tratament cu atorvastatină pe durata studiului de 3 ani. Nu s-a observat niciun efect al medicamentului evaluat de Investigator asupra înălțimii, greutății, IMC în funcție de vârstă, sex sau vizită.

Efectele hipolipemiante ale atorvastatinei la băieții și fetele adolescenți cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (mmol/l)						
Reper temporal	N	Colesterol total (deviația standard)	LDL-colesterol (deviația standard)	HDL- colesterol (deviația standard)	Trigliceride (deviația standard)	Apolipoproteină B (deviația standard)#
Includerea în	271	7,86(1,30)	6,12(1,26)	1,314(0,2663)	0,93(0,47)	1,42(0,28)**

studiu						
Luna 30	206	4,95(0,77)*	3,25(0,67)	1,327(0,2796)	0,79(0,38)*	0,90(0,17)*
Luna 36/finalul tratamentului	240	5,12(0,86)	3,45(0,81)	1,308(0,2739)	0,78(0,41)	0,93(0,20)***

LDL-colesterol = colesterol din lipoproteine cu densitate mică; HDL-colesterol = colesterol din lipoproteine cu densitate mare;
 „Luna 36/finalul tratamentului” a inclus datele din cadrul vizitei finale pentru subiecții care au încheiat participarea anterior reperului temporal de 36 de luni programat, precum și datele integrale din cadrul celor 36 de luni pentru subiecții care au încheiat participarea de 36 de luni; „*”= N din luna 30 pentru acest parametru a fost 207; „**”= N de la includerea în studiu pentru acest parametru a fost 270; „***” = N din luna 36/finalul tratamentului pentru acest parametru a fost 243; „#”=g/l pentru apolipoproteina B.

Hipercolesterolemia familială heterozigotă la pacienți copii și adolescenți cu vârsta între 10 și 17 ani

Într-un studiu în dublu-orb, controlat cu placebo, urmat de o fază deschisă, 187 de băieți și fete aflate în perioada postmenarhă, cu vârsta între 10 și 17 ani (vârsta medie 14,1 ani) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HF) sau hipercolesterolemie severă au fost randomizați, fie pentru tratament cu atorvastatină (n=140), fie pentru administrare de placebo (n=47), timp de 26 de săptămâni, iar apoi la toți pacienții s-a administrat atorvastatină timp de 26 de săptămâni. În primele 4 săptămâni, doza de atorvastatină (o dată pe zi) a fost de 10 mg, doză care a fost crescută la 20 mg dacă valoarea LDL-colesterolului a fost >3,36 mmol/l. Pe parcursul celor 26 de săptămâni ale fazei în dublu-orb, atorvastatina a scăzut în mod semnificativ concentrația plasmatică a colesterolului total, LDL-colesterolului, trigliceridelor și apolipoproteinei B. Pe parcursul celor 26 de săptămâni ale fazei în dublu-orb, în grupul pacienților tratați cu atorvastatină, valoarea medie atinsă a LDL-colesterolului a fost de 3,38 mmol/l (interval: 1,81-6,26 mmol/l) față de 5,91 mmol/l (interval: 3,93-9,96 mmol/l) în grupul pacienților la care s-a administrat placebo.

Un studiu pediatric adițional, care a comparat atorvastatina față de colestipol în tratamentul pacienților cu hipercolesterolemie, cu vârsta cuprinsă între 10 și 18 ani, a demonstrat că atorvastatina (n=25) a determinat o scădere semnificativă a LDL-colesterolului la săptămâna 26 (p<0,05) față de colestipol (n=31).

Un studiu clinic cu utilizare în afara indicațiilor aprobate efectuat la pacienți cu hipercolesterolemie severă (incluzând hipercolesterolemie homozigotă) a inclus 46 de pacienți copii și adolescenți tratați cu atorvastatină, în doze ajustate în funcție de răspuns (la unii pacienți s-a administrat doza de 80 mg atorvastatină pe zi). Studiul a durat 3 ani: valorile LDL-colesterolului au scăzut cu 36%.

Eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu atorvastatină în timpul copilăriei în reducerea morbidității și mortalității la vârsta adultă nu a fost determinată.

Agencia Europeană a Medicamentului a renunțat la obligația de a prezenta rezultatele studiilor privind utilizarea atorvastatinei la copii cu vârsta de la 0 până la sub 6 ani, în tratamentul hipercolesterolemiei hererozigote și la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și până la sub 18 ani în tratamentul hipercolesterolemiei familiale homozigote, hipercolesterolemiei combinate (mixte), hipercolesterolemiei primare și pentru prevenția incidentelor cardiovasculare(vezi pct. 4.2).

Amlodipină

Amlodipina este un inhibitor al influxului ionilor de calciu, din grupa dihidropiridinelor (blocant al canalelor lente sau antagonist al ionului de calciu) și inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu la nivelul mușchiului neted cardiac și vascular.

Mecanismul acțiunii antihipertensive a amlodipinei se datorează unui efect de relaxare directă asupra mușchiului neted vascular. Mecanismul precis prin care amlodipina ameliorează angina pectorală nu a fost complet elucidat, dar amlodipina reduce sarcina ischemică totală prin următoarele două acțiuni:

- Amlodipina dilată arteriolele periferice și, astfel, reduce rezistența periferică totală (postsarcina)

a activității cardiace. Deoarece frecvența cardiacă rămâne stabilă, această reducere a postsarcinii scade consumul energetic al miocardului și necesitățile de oxigen.

- Mecanismul de acțiune a amlodipinei implică probabil și dilatarea arterelor coronare mari și a arteriolelor coronare, atât în zonele normale cât și în cele ischemice. Această dilatare crește cantitatea de oxigen eliberat la nivelul miocardului la pacienții cu spasm coronarian (angină Prinzmetal sau angină pectorală vasospastică).

La pacienți cu hipertensiune arterială, o doză zilnică unică reduce semnificativ tensiunea arterială, atât în clinostatism, cât și în ortostatism, pe o perioadă de 24 de ore. Datorită instalării treptate a acțiunii, hipotensiunea arterială acută nu reprezintă o caracteristică a administrării amlodipinei.

La pacienți cu angină pectorală, o doză zilnică unică de amlodipină crește timpul total de efort, timpul până la instalarea crizei de angină pectorală și timpul până la apariția subdenivelării cu 1 mm a segmentului ST și scade atât frecvența episoadelor de angină pectorală, cât și necesitatea utilizării de nitroglicerină.

Amlodipina nu a fost asociată cu niciun efect metabolic advers sau modificări al profilului lipidelor plasmatic și este indicată pentru utilizare la pacienți cu astm bronșic, diabet zaharat și gută.

Boală arterială coronariană (BAC)

Eficiența amlodipinei în prevenirea evenimentelor clinice la pacienții cu boală arterială coronariană (BAC) a fost evaluată în cadrul unui studiu independent, multicentric, randomizat, în dublu-orb, controlat cu placebo, care a inclus 1997 pacienți: Comparare Amlodipină versus Enalapril în limitarea apariției trombozelor (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT). Din acești pacienți, 663 au fost tratați cu amlodipină în doze de 5-10 mg, 673 pacienți au fost tratați cu enalapril în doze de 10-20 mg, iar la 655 pacienți s-a administrat placebo, pe lângă tratamentul standard cu statine, beta-blocante, diuretice și acid acetilsalicilic, timp de 2 ani.

Principalele rezultate privind eficacitatea sunt prezentate în tabelul următor. Rezultatele indică faptul că tratamentul cu amlodipină a fost asociat cu mai puține spitalizări pentru angină pectorală și proceduri de revascularizare la pacienții cu BAC.

Tabelul 1. Incidența rezultatelor clinice semnificative în studiul CAMELOT					
<u>Incidența evenimentelor cardiovasculare, număr (%)</u>				<u>Amlodipină comparativ cu placebo</u>	
Rezultate	Amlodipină	Placebo	Enalapril	Risc relativ (Î 95%)	Valoarea p
<u>Criterii finale principale de evaluare</u>					
Evenimente adverse cardiovasculare	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Componente individuale</u>					
Revascularizare coronară	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Spitalizare pentru angină pectorală	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
IM neletal	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Accident vascular cerebral sau AIT	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Deces de cauză cardiovasculară	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Spitalizare pentru ICC	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Stop cardiac resuscitat	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Boală vasculară periferică nou-instalată	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Abrevieri: ICC = insuficiență cardiacă congestivă; Î = Interval de încredere; IM = infarct miocardic; AIT = Accident vascular cerebral ischemic tranzitor.

Insuficiență cardiacă:

Studiile hemodinamice și studiile clinice controlate care au inclus probe de efort, efectuate la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa NYHA II-IV au demonstrat că amlodipina nu determină decompensare cardiacă, stabilită prin măsurarea toleranței la efort, a fracției de ejeecție a ventriculului stâng și pe baza simptomatologiei clinice.

Un studiu controlat cu placebo (PRAISE), conceput pentru a evalua pacienții cu insuficiență cardiacă clasa NYHA III-IV tratați cu digoxină, diuretice și inhibitori ai ECA a arătat că amlodipina nu a determinat creșterea riscului de mortalitate sau al riscului asociat de mortalitate și morbiditate la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Un studiu de urmărire pe termen lung (PRAISE-2), controlat cu placebo, conceput pentru a evalua efectul amlodipinei la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa NYHA III-IV fără simptome clinice sau constatări obiective care să indice o afecțiune ischemică pre-existentă, tratați cu doze stabile de inhibitori ai ECA, digitale și diuretice a evidențiat că amlodipina nu a avut efect asupra mortalității totale sau cardiovasculare. În acest studiu, tratamentul cu amlodipină a fost asociat cu o creștere a incidenței edemului pulmonar.

Studiul privind tratamentul de prevenire a infarctului miocardic (ALLHAT):

Un studiu de morbiditate-mortalitate, randomizat, în dublu-orb, numit „Tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea infarctului miocardic” (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) a fost efectuat cu scopul de a compara terapii cu medicamente noi: amlodipină în doze de 2,5-10 mg pe zi (blocant al canalelor de calciu) sau lisinopril în doze de 10-40 mg pe /zi (inhibitor al ECA) ca terapii de primă linie și terapia cu un diuretic tiazidic, clortalidonă în doze de 12,5-25 mg pe zi în hipertensiunea arterială ușoară până la moderată.

Un total de 33357 pacienți hipertensivi, cu vârsta peste 55 de ani, au fost randomizați și urmăriți pe o perioadă medie de 4,9 ani. Pacienții au avut cel puțin un factor de risc suplimentar pentru boala coronariană, incluzând: antecedente de infarct miocardic sau accident vascular cerebral cu > 6 luni înaintea înrolării sau antecedente de altă boală cardiovasculară aterosclerotică, documentate (51,5%), diabet zaharat tip II (36,1%), HDL-colesterol <35 mg/dl (11,6%), hipertrofie de ventricul stâng diagnosticată electrocardiografic sau ecocardiografic (20,9%), fumat (21,9%). Criteriul de evaluare principal a fost compus din boală coronariană letală sau infarct miocardic non-letal. Nu au fost diferențe semnificative în ceea ce privește criteriul de evaluare principal între tratamentul cu amlodipină și tratamentul cu clortalidonă (RR: 0,98; Î 95%: 0,90-1,07; p=0,65). Dintre criteriile de evaluare secundare, incidența insuficienței cardiace (componentă a unui criteriu de evaluare cardiovasculară combinat) a fost semnificativ mai mare în grupul de tratament cu amlodipină, comparativ cu grupul de tratament cu clortalidonă (10,2%, comparativ cu 7,7%; RR: 1,38; Î 95%: 1,25-1,52; p<0,001). Totuși, nu a existat o diferență semnificativă a mortalității de orice cauză între terapia cu amlodipină și cea cu clortalidonă (RR: 0,96; Î 95%: 0,89-1,02; p = 0,20).

Copii și adolescenți

Utilizare la copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani sau peste)

În cadrul unui studiu care a inclus 268 copii cu vârste cuprinse între 6-17 ani, cu hipertensiune arterială predominant secundară, compararea amlodipinei administrată în doze de 2,5 mg și 5 mg cu placebo a arătat că ambele doze au redus semnificativ tensiunea arterială sistolică, comparativ cu administrarea de placebo. Diferența între cele două doze nu a fost statistic semnificativă.

Nu au fost efectuate studii privind efectele pe termen lung ale amlodipinei asupra creșterii, pubertății și dezvoltării generale. De asemenea, nu a fost stabilită eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu amlodipină în copilărie în reducerea morbidității și mortalității la vârsta adultă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Atorvastatină

Absorbție

Atorvastatina se absoarbe rapid după administrarea pe cale orală; concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) se ating în decurs de 1-2 ore. Absorbția crește proporțional cu doza de atorvastatină. După administrarea pe cale orală, comprimatele filmate de atorvastatină prezintă o biodisponibilitate de 95%-99%, comparativ cu soluția orală. Biodisponibilitatea absolută a atorvastatinei este de aproximativ 12%, iar disponibilitatea sistemică a activității inhibitorii a HMG-CoA reductazei este de aproximativ 30%. Biodisponibilitatea sistemică mică este atribuită clearance-ului presistemic la nivelul mucoasei gastro-intestinale și/sau metabolizării la nivelul primului pasaj hepatic.

Distribuție

Volumul mediu de distribuție al atorvastatinei este de aproximativ 381 l. Atorvastatina se leagă în proporție $\geq 98\%$ de proteinele plasmatice.

Metabolizare

Atorvastatina este metabolizată de către citocromul P450 3A4, cu formare de derivați orto și para-hidroxilați și de diverși produși de beta-oxidare. Pe lângă alte căi de metabolizare, acești produși sunt metabolizați în continuare prin glucuronoconjugare. *In vitro*, inhibarea HMG-CoA reductazei de către metabolii orto- și para-hidroxilați este echivalentă cu cea a atorvastatinei. Aproximativ 70% din activitatea inhibitorie din circulație pentru HMG-CoA reductază este atribuită metabolizării activi.

Eliminare

Atorvastatina este eliminată în principal pe cale biliară, după metabolizarea hepatică și/sau metabolizarea extrahepatică. Cu toate acestea, medicamentul nu pare să fie supus unui circuit enterohepatic. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al atorvastatinei la om este de aproximativ 14 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică al activității inhibitorii a HMG-CoA reductazei este de aproximativ 20-30 de ore, din cauza contribuției metabolizării activi.

Atorvastatina este substrat al transportorilor hepatici, polipeptidului de transport al anionilor organici 1B1 (OATP1B1) și transportorului 1B3 (OATP1B3). Metabolii atorvastatinei sunt substraturi ale OATP1B1. Atorvastatina este de asemenea identificată ca substrat al transportorilor de eflux glicoproteina-P (P-gp) și proteina de rezistență la cancerul mamar (BCRP), care pot limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și metabolizării săi activi sunt mai mari la subiecții vârstnici sănătoși, comparativ cu adulții tineri sănătoși, în timp ce efectele asupra lipidelor au fost comparabile cu cele observate la pacienții mai tineri.

Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic deschis, cu o durată de 8 săptămâni, pacienții copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani) în stadiul Tanner 1 (n=15) și în stadiul Tanner ≥ 2 (n=24), cu hipercolesterolemie familială heterozigotă și cu valoarea inițială a LDL-colesterolului ≥ 4 mmol/l, au fost tratați cu atorvastatină în doze de 5 mg sau 10 mg, sub formă de comprimate masticabile sau cu doze de 10 mg sau 20 mg sub formă de comprimate filmate, o dată pe zi. Greutatea corporală a fost singura co-variabilă semnificativă în modelul populațional farmacocinetic al atorvastatinei. Clearance-ul oral aparent al atorvastatinei la pacienții copii și adolescenți a reieșit a fi similar cu cel observat la adulți, prin aducerea la scară în mod alometric, în funcție de greutatea corporală. Au fost observate descreșteri consecvente ale valorilor LDL-colesterolului și colesterolului total, pe întreg intervalul de expunere la atorvastatină și o-hidroxiatorvastatină.

Sex

Concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și metabolizării săi activi sunt diferite la femei, față de bărbați (femei: concentrația plasmatică maximă este cu aproximativ 20% mai mare și ASC este cu aproximativ 10% mai mică). Aceste diferențe nu au semnificație clinică și nu există diferențe clinic semnificative în ceea ce privește efectul asupra concentrației lipidelor în sânge, între bărbați și femei.

Insuficiență renală

Afecțiunile renale nu influențează concentrațiile plasmatice sau efectele hipolipemiante ale atorvastatinei și metaboliților săi activi.

Insuficiență hepatică

Concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei și metaboliților săi activi sunt crescute semnificativ (C_{max} de aproximativ 16 ori, ASC de aproximativ 11 ori) la pacienții cu boală hepatică alcoolică cronică (Child-Pugh B).

Polimorfism SLCO1B1

Captarea hepatică a tuturor inhibitorilor HMG-CoA reductazei, inclusiv a atorvastatinei, implică proteina transportoare OATP1B1. Pacienții cu polimorfism al SLCO1B1 prezintă un risc de creștere a expunerii la atorvastatină, ceea ce poate duce la un risc crescut de rabdomioliză (vezi pct. 4.4). Polimorfismul codificării genetice a OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) este asociat cu o creștere de 2,4 ori a expunerii la atorvastatină (ASC) față de indivizii fără această variație a genotipului (c.521TT). La acești pacienți este posibilă o captare hepatică a atorvastatinei modificată genetic. Posibilele consecințe asupra eficacității nu sunt cunoscute.

Amlodipină

Absorbție

După administrarea orală a dozelor terapeutice, amlodipina este bine absorbită, concentrația plasmatică maximă fiind atinsă la 6-12 ore după administrarea dozei. Biodisponibilitatea absolută a fost estimată ca fiind între 64 și 80%. Biodisponibilitatea amlodipinei nu este influențată de ingestia de alimente.

Distribuție

Volumul de distribuție este de aproximativ 21 l/kg. Studiile *in vitro* au demonstrat că aproximativ 97,5% din amlodipina circulantă este legată de proteinele plasmatice.

Metabolizare/eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică terminal prin eliminare este de aproximativ 35-50 de ore și este proporțional în cazul administrării unei doze zilnice. Amlodipina este metabolizată extensiv la nivel hepatic în metaboliți inactivi, 10% din forma nemodificată și 60% din metaboliți fiind excretați în urină.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Datele clinice disponibile privind administrarea amlodipinei la pacienți cu disfuncție hepatică sunt foarte limitate. Pacienții cu insuficiență hepatică au un clearance redus al amlodipinei, ceea ce determină un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mai lung și o creștere a ASC cu aproximativ 40-60%.

Vârstnici

Timpul necesar pentru atingerea concentrației plasmatice maxime de amlodipină este similar cu cel obținut la pacienții mai tineri. La vârstnici, clearance-ul tinde să scadă, determinând o creștere a ASC și a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare. Creșterile ASC și ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă au fost conform așteptărilor pentru grupa de vârstă a pacienților.

Copii și adolescenți

Un studiu populațional privind protein-kinazele a fost efectuat la 74 copii și adolescenți cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani (34 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani și 28 pacienți cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani), la care s-a administrat amlodipină în doze de la 1,25 mg la 20 mg o dată sau de două ori pe zi. La copiii cu vârsta între 6 și 12 ani și la adolescenții cu vârsta între 13 și 17 ani, clearance-ul oral standard (Cl/F) a fost de 22,5 și, respectiv, 27,4 l/oră la băieți și de 16,4 și, respectiv, 21,3 l/oră la fete. A fost observată o variabilitate

interindividuală mare a expunerii. Datele raportate privind copiii cu vârsta sub 6 ani sunt limitate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Atorvastatină

În cadrul a 4 teste efectuate *in vitro* și într-un studiu efectuat *in vivo*, atorvastatina nu a prezentat potențial mutagen sau clastogen. Atorvastatina nu a fost carcinogenă la șobolani, dar administrarea de doze mari la șoareci (ducând la valori ale ASC_{0-24 ore} de 6-11 ori mai mari decât cele atinse la om cu dozele maxime recomandate) au produs adenome hepatocelulare la masculi și carcinoame hepatocelulare la femele. Există dovezi provenind din studiile clinice experimentale la animale care arată că inhibitorii HMG-CoA reductazei pot afecta dezvoltarea embrionară sau fetală. La șobolani, iepuri și câini, atorvastatina nu a avut niciun efect asupra fertilității și nu a fost teratogenă; cu toate acestea, la șobolani și iepuri a fost observată toxicitate fetală la doze toxice pentru mamă. Dezvoltarea puilor de șobolan a fost întârziată, iar supraviețuirea post-natală a fost redusă în cazul expunerii mamelor la doze mari de atorvastatină. La șobolani, s-a demonstrat traversarea barierei placentare. La șobolani, concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei sunt similare cu cele din lapte. Nu se cunoaște dacă atorvastatina sau metaboliții săi sunt excretați în laptele uman.

Amlodipină

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani și șoareci au arătat dată întârziată a nașterii, durată prelungită a travaliului și supraviețuire redusă a puilor la doze de aproximativ 50 de ori mai mari față de doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Afectarea fertilității

La administrarea unor doze de până la 10 mg/kg și zi (de 8 ori* mai mari față de doza maximă recomandată la om, de 10 mg, exprimată în mg/m²), nu a fost observat niciun efect asupra fertilității șobolanilor tratați cu amlodipină (masculi în cele 64 de zile și femele în cele 14 zile dinaintea împerecherii). În cadrul unui alt studiu efectuat la șobolani, în care șobolanii masculi au fost tratați cu amlodipină besilat timp de 30 de zile, într-o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, au fost găsite concentrații plasmatice reduse ale hormonului foliculostimulant și ale testosteronului, precum și reduceri ale densității spermei și ale numărului de spermatozoide mature și celule Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate

Șobolanii și șoarecii tratați cu amlodipină, prin adăugarea în alimente, timp de 2 ani, la concentrații calculate pentru a asigura valori zilnice ale dozei de 0,5, 1,25, și 2,5 mg/kg și zi nu au prezentat nicio dovadă privind carcinogenitatea. Doza cea mai mare (la șoareci similară cu, iar la șobolani cu valoare dublă* față de doza clinică maximă recomandată la om de 10 mg, exprimată în mg/m²) a fost apropiată de doza maximă tolerată la șoareci, dar nu și la șobolani.

Studiile privind mutagenitatea nu au evidențiat niciun efect legat de medicament, atât la nivelul genelor, cât și al cromozomilor.

*Luând în calcul un pacient cu greutatea de 50 kg

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Carbonat de calciu

Celuloză microcristalină tip 102

Amidon de porumb parțial pregelatinizat

Croscarmeloză sodică
Oxid de calciu
Amidonglicolat de sodiu tip A
Hidroxiopropilceluloză
Polisorbat 80
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu.

Film:

Alcool polivinilic parțial hidrolizat
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 4000
Talc.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu blistere albe, opace, din PA-Al-PVC/Al care conțin 30 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter România S.A.
Str. Cuza Vodă Nr. 99-105
540306 Târgu-Mureș, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9047/2016/01

9048/2016/01

9049/2016/01

9050/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2022