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. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Duplecor 10 mg/5 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conţine atorvastatină 10 mg (sub formă de atorvastatină L-lizină) şi amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Duplecor 10 mg/10 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conţine atorvastatină 10 mg (sub formă de atorvastatină L-lizină) şi amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Duplecor 20 mg/5 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conţine atorvastatină 20 mg (sub formă de atorvastatină L-lizină) şi amlodipină 5 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Duplecor 20 mg/10 mg comprimate filmate
Fiecare comprimat filmat conţine atorvastatină 20 mg (sub formă de atorvastatină L-lizină) şi amlodipină 10 mg (sub formă de besilat de amlodipină).

Pentru lista tuturor excipienţilor, 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 faţă şi negravate pe cealaltă faţă.

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 faţă şi negravate pe cealaltă faţă.

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 faţă şi negravate pe cealaltă faţă.

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 faţă şi negravate pe cealaltă faţă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Duplecor este indicat ca terapie de substituţie la acei pacienţi a căror afecţiune este controlată corespunzător cu amlodipină şi atorvastatină, administrate separat, în aceleaşi doze ca în forma farmaceutică care conţine combinaţia, pentru tratamentul hipertensiunii arteriale (asociată sau nu cu boală coronariană cronică stabilă şi/sau angină Prinzmetal) la pacienţi adulţi diagnosticaţi şi cu una dintre următoarele afecţiuni:

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

4.2 Doze şi mod de administrare

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

În cazul în care este justificată o ajustare a dozei pentru oricare dintre substanţele active ale combinaţiei, din orice motiv (de exemplu: afecţiuni concomitente nou diagnosticate, interacţiuni, etc.), tratamentul pacienţilor trebuie înlocuit cu administrarea componentelor individuale pentru a determina din nou dozele şi, după ce se stabilesc dozele, se trece din nou la utilizarea combinaţiei 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).

Vârstnici
Eficacitatea şi siguranţa la pacienţii cu vârsta peste 70 de ani care utilizează dozele recomandate sunt similare cu cele întâlnite în populaţia generală. Creşterea dozei de amlodipină trebuie făcută cu precauţie (vezi pct. 4.4 şi 5.2).

Copii şi adolescenţi
Siguranţa şi eficacitatea utilizării Duplecor la copii şi adolescenţi cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite.

Insuficienţă hepatică

Atorvastatina trebuie administrată cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică (vezi pct. 4.4 şi 5.2). Atorvastatina este contraindicată la pacienţii cu afecţiuni hepatice active (vezi pct. 4.3). În cazul amlodipinei, nu au fost stabilite recomandări privind schema terapeutică la pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată; de aceea, alegerea dozei trebuie făcută cu precauţie şi terapia trebuie iniţiată cu doza cu valoarea cea mai mică din cadrul intervalului de doze recomandate (vezi pct. 4.4 şi 5.2). Pentru determinarea dozelor optime pentru terapia de iniţiere şi de întreţinere la pacienţii cu insuficienţă hepatică, dozele trebuie stabilite treptat, pentru fiecare pacient în parte, utilizând administrarea de comprimate care conţin atorvastatină şi comprimate care conţin amlodipină.
Nu a fost stabilită farmacocinetica amlodipinei în insuficienţa hepatică severă. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă, tratamentul cu amlodipină trebuie iniţiat cu doza cea mai mică, care va fi crescută treptat, lent.

Insuficienţă renală
Modificările concentraţiilor plasmatice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul de insuficienţă renală, iar boala renală nu are nicio influenţă asupra concentraţiilor plasmatice şi 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 preferinţă, la aceeaşi oră în fiecare zi) şi indiferent de mese.

4.3 Contraindicaţii

- Hipersensibilitate la substanţele active, la alţi derivaţi de dihidropiridine sau statine sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1,
- Hipotensiune arterială severă,
- Şoc (inclusiv şoc cardiogen),
- Obstrucţie la nivelul căii de ejecţie a ventriculului stâng (de exemplu, stenoză aortică cu grad mare),
- Insuficienţă cardiacă instabilă hemodinamic ca urmare a unui infarct miocardic acut,
- Boală hepatică activă sau creşteri persistente şi inexplicabile ale concentraţiilor serice de transaminaze, de peste 3 ori faţă de limita superioară a valorilor normale (vezi pct. 4.4),
- În timpul sarcinii, alăptării şi la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode adecvate de contracepţie (vezi pct. 4.6).
- Administrarea concomitentă cu antiviralele glecaprevir/pibrentasvir împotriva hepatitei cu virus C.

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Crize hipertensive
Siguranţa şi eficacitatea amlodipinei în criza hipertensivă nu au fost stabilite.

Insuficienţă cardiacă
Pacienţii cu insuficienţă cardiacă trebuie trataţi cu precauţie. În cadrul unui studiu de lungă durată, controlat cu placebo, care a inclus pacienţi cu insuficienţă cardiacă severă (clasele NYHA III şi IV), incidenţa 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 precauţie la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă, deoarece pot creşte riscul de producere a evenimentelor cardiovasculare viitoare şi mortalitatea.

Insuficienţă hepatică
Înainte de începerea tratamentului şi apoi periodic în timpul tratamentului cu atorvastatină, trebuie efectuate teste ale funcţiei hepatice. La pacienţii la care apar orice semne sau simptome sugestive ale unei posibile afecţiuni hepatice în timpul tratamentului cu Duplecor, trebuie efectuate teste ale funcţiei

hepatice. Pacienţii la care apare o creştere a valorilor serice ale transaminazelor, trebuie monitorizaţi până la normalizarea acesteia/ acestora. În cazul în care creşterea 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 Duplecor (vezi pct. 4.8).
Timpul de înjumătăţire plasmatică al amlodipinei este prelungit, iar valorile ASC sunt mai mari la pacienţii cu insuficienţă hepatică; nu au fost stabilite recomandări cu privire la schema terapeutică. De aceea, terapia trebuie iniţiată cu o doză de amlodipină cu o valoare corespunzătoare celei mai mici valori din cadrul intervalului de doze şi trebuie luate măsuri de precauţie atât pe parcursul tratamentului iniţial, cât şi în cazul creşterii dozei. La pacienţii cu insuficienţă hepatică severă pot fi necesare creşterea treptată şi lentă a dozei şi monitorizare atentă.

Duplecor trebuie administrat cu precauţie la pacienţii care consumă cantităţi considerabile de alcool etilic şi/sau cei care au afecţiuni 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 pacienţii fără afecţiuni coronariene, care au avut recent un accident vascular cerebral sau un accident vascular cerebral ischemic tranzitor (AIT), a fost observată o incidenţă mai mare a accidentelor vasculare cerebrale hemoragice la pacienţii trataţi iniţial cu atorvastatină 80 mg, faţă de grupul la care s-a administrat placebo. Riscul crescut a fost observat în special la pacienţii care prezentau la începutul studiului antecedente de accident vascular cerebral hemoragic sau infarct lacunar. Pentru pacienţii cu antecedente de accident vascular cerebral hemoragic sau infarct lacunar, raportul dintre riscurile şi beneficiile utilizării dozei de atorvastatină 80 mg este incert, iar riscul potenţial de accident vascular cerebral hemoragic trebuie analizat cu atenţie, înaintea începerii tratamentului (vezi pct. 5.1).

Vârstnici
La pacienţii vârstnici, se recomandă precauţie în cazul creşterii dozelor (vezi pct. 4.2 şi 5.2).

Copii şi adolescenţi
Duplecor nu este recomandat la copii şi adolescenţi.
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 greutății (vezi pct. 4.8).

Insuficienţă renală
Amlodipina poate fi utilizată la aceşti pacienţi în dozele uzuale. Modificările concentraţiilor plasmatice ale amlodipinei nu sunt corelate cu gradul de insuficienţă renală. Amlodipina nu este dializabilă.

Efecte neuromusculare
În câteva cazuri s-a raportat că statinele induc de novo sau agravează miastenia gravis sau miastenia oculară preexistente (vezi pct. 4.8). Duplecor trebuie întrerupt în cazul agravării simptomelor. S-au raportate recurențe în cazul în care s-a (re)administrat aceeași statină sau una diferită.

Efecte asupra musculaturii scheletice
Similar cu alţi inhibitori ai HMG-CoA-reductazei, administrarea de atorvastatină poate afecta, în cazuri foarte rare, musculatura scheletică şi poate provoca mialgie, miozită sau miopatie, care pot evolua către rabdomioliză, o afecţiune cu potenţial letal, caracterizată prin valori foarte mari ale creatinkinazei (CK), (de peste 10 ori limita superioară a valorilor normale, LSVN), mioglobinemie şi mioglobinurie care poate determina insuficienţă 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 şi printr-o concentraţie 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.

Înaintea tratamentului
Duplecor trebuie prescris cu prudenţă la pacienţii cu factori predispozanţi pentru rabdomioliză. Concentraţia plasmatică de creatinkinază (CK) trebuie determinată înainte de începerea tratamentului cu statine în următoarele situaţii:
- Insuficienţă renală.
- Hipotiroidism.
- Antecedente personale sau familiale de tulburări musculare ereditare.
- Antecedente de miotoxicitate indusă de utilizarea anterioară de statine sau fibraţi.
- Antecedente de boală hepatică şi/sau în cazul în care pacientul consumă cantităţi importante de alcool.
- La persoanele vârstnice (cu vârsta peste 70 de ani), necesitatea acestei determinări trebuie luată în considerare în funcţie de prezenţa altor factori predispozanţi pentru rabdomioliză.
- Situaţii în care poate apărea o creştere a concentraţiilor plasmatice, cum sunt interacţiunile (vezi pct. 4.5) şi grupele speciale de pacienţi, inclusiv subgrupele clasificate în funcţie de genotip (vezi pct. 5.2).

În aceste situaţii, trebuie evaluate cu atenţie riscurile tratamentului faţă de beneficiile posibile şi se recomandă monitorizarea clinică atentă a pacienţilor. Dacă valorile concentraţiilor plasmatice ale CK sunt crescute în mod semnificativ (>5 ori LSVN), tratamentul nu trebuie iniţiat.

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

În timpul tratamentului
- Pacienţii trebuie rugaţi să raporteze imediat durerile musculare, crampele sau slăbiciunea musculară, mai ales dacă sunt însoţite de stare generală de rău sau febră.
- În cazul apariţiei unor astfel de simptome în timpul tratamentului cu Duplecor, trebuie determinate valorile concentraţiilor plasmatice ale CK ale pacientului. Dacă aceste valori sunt considerate semnificativ crescute (>5 ori LSVN), tratamentul trebuie întrerupt.
- Dacă simptomele musculare sunt severe şi determină disconfort zilnic, chiar dacă valorile concentraţiilor plasmatice ale CK sunt crescute ≤ 5 ori LSVN, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.
- Dacă simptomele dispar şi valorile concentraţiilor plasmatice ale CK revin la normal, poate fi luată în considerare reluarea tratamentului cu Duplecor, cu utilizarea dozelor minime şi monitorizarea atentă a pacientului.
- Tratamentul cu atorvastatină trebuie întrerupt în cazul creşterii semnificative clinic a valorii concentraţiei plasmatice a CK (>10 ori LSVN) sau dacă se suspectează sau se confirmă rabdomioliza.

Tratamentul concomitent cu alte medicamente

Riscul de rabdomioliză este crescut când atorvastatina se administrează concomitent cu anumite medicamente care pot creşte concentraţiile plasmatice 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 şi inhibitori ai proteazei HIV, incluzând ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, etc.). Riscul de miopatie mai poate fi crescut în cazul asocierii cu gemfibrozil şi cu alţi derivaţi 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 interacţionează) în locul celor de mai sus.

În cazul în care administrarea acestor medicamente concomitent cu atorvastatină este necesară, beneficiile şi riscurile tratamentului concomitent trebuie analizate cu precauţie. Se recomandă

utilizarea unei doze maxime mai reduse de atorvastatină atunci când pacienţii sunt trataţi cu medicamente care cresc concentraţiile plasmatice ale atorvastatinei. Suplimentar, în cazul administrării concomitente cu inhibitori puternici ai CYP3A4, trebuie luată în considerare utilizarea unei doze iniţiale mai reduse de atorvastatină şi se recomandă monitorizarea clinică adecvată a acestor pacienţi (vezi pct. 4.5).

Duplecor nu trebuie utilizat concomitent cu medicamente cu administrare sistemică care conţin acid fusidic sau în decurs de 7 zile după întreruperea tratamentului cu acid fusidic. La pacienţii la care utilizarea sistemică de acid fusidic este considerată esenţială, tratamentul cu statină trebuie întrerupt pe întreaga durată a tratamentului cu acid fusidic. Au fost raportate cazuri de rabdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienţi 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 şapte zile de la administrarea ultimei doze de acid fusidic. În circumstanţe excepţionale, în care utilizarea sistemică prelungită de acid fusidic este necesară, de exemplu, pentru tratamentul infecţiilor severe, necesitatea administrării de Duplecor concomitent cu acid fusidic trebuie luată în considerare numai de la caz la caz şi sub supraveghere medicală atentă.

Riscul apariției miopatiei și/sau rabdomiolizei poate fi crescut în cazul administrării concomitente de inhibitori de HMG-CoA reductază (de exemplu, atorvastatină) și daptomicină (vezi pct. 4.5). Trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu Duplecor la pacienții tratați cu daptomicină, cu excepția cazului în care beneficiile administrării concomitente depășesc riscul. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, valorile concentrațiilor plasmatice de creatinkinază (CK) trebuie măsurate de 2-3 ori pe săptămână, iar pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea oricăror semne sau simptome care pot indica miopatia.

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

Diabet zaharat
Nu au fost efectuate studii privind administrarea combinaţiei atorvastatină şi amlodipină la pacienţii cu diabet zaharat; ca urmare, este necesară prudenţă atunci când sunt trataţi aceşti pacienţi.

Unele dovezi sugerează că statinele, ca şi clasă, cresc glicemia şi, la anumiţi pacienţi cu risc mărit de diabet, pot determina un nivel al hiperglicemiei la care este necesară asistenţă medicală pentru diabet zaharat, conform protocoalelor. Totuşi, acest risc este compensat de reducerea riscului vascular prin administrarea de statine şi, ca urmare, nu trebuie să fie un motiv pentru întreruperea tratamentului cu statine. Pacienţii cu risc (cu valori ale glicemiei în condiţii de repaus alimentar cuprinse între 5,6 şi 6,9 mmol/l, IMC>30 kg/m^2, valori crescute ale trigliceridemiei, hipertensiune arterială), trebuie monitorizaţi atât clinic cât şi biochimic, conform ghidurilor naţionale.

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

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

În cadrul unui studiu de interacţiune medicamentoasă efectuat la subiecţi sănătoşi, administrarea asocierii de atorvastatină 80 mg şi amlodipină 10 mg a determinat o creştere 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 interacţiune medicamentoasă între combinaţia de atorvastatină

şi amlodipină şi alte medicamente, dar au fost derulate studii pentru componentele individuale amlodipină şi atorvastatină, după cum sunt descrise mai jos.

Interacţiuni cu amlodipina

Efecte ale altor medicamente asupra amlodipinei

Inhibitori ai CYP3A4
Administrarea concomitentă a amlodipinei cu inhibitori puternici sau moderaţi ai CYP3A4 (inhibitori de protează, antifungice de tip azoli, macrolide cum sunt eritromicina sau claritromicina, verapamil sau diltiazem), poate determina creşterea semnificativă a expunerii la amlodipină, determinând un risc crescut de apariţie a hipotensiunii arteriale. Transpunerea clinică a acestor variaţii cu privire la farmacocinetică poate fi mai pronunţată la vârstnici. Astfel, pot fi necesare monitorizarea clinică şi 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 pacienţi, având ca rezultat efecte crescute de reducere a tensiunii arteriale.

Dantrolen (perfuzie)
La animale, fibrilaţia ventriculară letală şi colapsul cardiovascular au fost observate în asociere cu hiperpotasemia care apare după administrarea intravenoasă de verapamil şi dantrolen. Din cauza riscului de hiperpotasemie, se recomandă evitarea administrării concomitente de blocante ale canalelor de calciu, cum este amlodipina, la pacienţii susceptibili de hipertermie malignă şi 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 proprietăţi antihipertensive.

Tacrolimus
Există un risc de creştere a concentraţiilor tacrolimusului în sânge atunci când acesta este administrat concomitent cu amplodipina, dar mecanismul farmacocinetic al acestei interacţiuni nu este pe deplin înţeles. Pentru a evita toxicitatea tacrolimusului, administrarea de amlodipină la un pacient tratat cu tacrolimus necesită monitorizarea concentraţiilor tacrolimusului în sânge şi 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 interacţiune medicamentoasă cu ciclosporină şi amlodipină la voluntari sănătoşi sau la alte grupe de pacienţi, cu excepţia pacienţilor cu transplant renal, la care au fost observate creşteri variabile ale concentraţiei plasmatice de ciclosporină (medie 0-40%). Trebuie luată

în considerare monitorizarea concentraţiilor plasmatice de ciclosporină la pacienţii cu transplant renal la care se administrează concomitent amplodipină şi trebuie redusă doza de ciclosporină, conform necesităţilor.

Simvastatină
Administrarea concomitentă a unor doze repetate de amlodipină 10 mg cu simvastatină 80 mg a avut ca rezultat o creştere cu 77% a expunerii la simvastatină, în comparaţie cu administrarea de simvastatină în monoterapie. La pacienţii trataţi concomitent cu amlodipină, doza de simvastatină trebuie limitată la 20 mg pe zi.

În studiile clinice de interacţiuni, amlodipina nu a influenţat proprietăţile farmacocinetice ale atorvastatinei, digoxinei sau warfarinei.

Interacţiuni cu atorvastatina

Efecte ale medicamentelor administrate concomitent asupra atorvastatinei

Atorvastatina este metabolizată prin intermediul citocromului P450 3A4 (CYP3A4) şi 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 creşterea concentraţiilor plasmatice ale atorvastatinei şi la creşterea riscului de miopatie. Acest risc poate fi crescut şi în cazul administrării concomitente de atorvastatină cu alte medicamente care au un potenţial de inducere a miopatiei, cum sunt derivaţii de acid fibric şi ezetimib (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai CYP3A4
S-a demonstrat că inhibitorii puternici ai CYP3A4 duc la creşterea marcată a concentraţiilor plasmatice de atorvastatină (vezi Tabelul 1 şi informaţiile 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) şi 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 atoravastatină trebuie utilizate doze iniţiale şi maxime mai reduse şi se recomandă monitorizarea clinică corespunzătoare a pacientului (vezi Tabelul 1).

Inhibitorii moderaţi ai CYP3A4 (de exemplu: eritromicină, diltiazem, verapamil şi fluconazol) pot creşte concentraţiile plasmatice ale atorvastatinei (vezi Tabelul 1). A fost observată o creştere a riscului de miopatie în cazul administrării concomitente de eritromicină cu statine. Nu au fost efectuate studii de interacţiune care să evalueze efectele amiodaronei sau verapamilului asupra atorvastatinei. Atât amiodarona cât şi verapamilul au o acţiune inhibitorie cunoscută asupra CYP3A4, iar administrarea concomitentă a cu atorvastatină poate duce la creşterea expunerii la atorvastatină. Ca urmare, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze maxime reduse de atorvastatină şi se recomandă monitorizarea clinică corespunzătoare a pacientului, în cazul administrării concomitente cu inhibitori moderaţi ai CYP3A4. Se recomandă monitorizarea clinică corespunzătoare la iniţierea 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 concentraţiilor plasmatice ale atorvastatinei. Datorită mecanismului dublu de interacţiune al rifampicinei (inducerea izoenzimei 3A a citocromului P450 şi inhibarea recaptării transportorului OATP1B1 la nivelul hepatocitelor), administrarea simultană a atorvastatinei şi rifampicinei este recomandată, deoarece administrarea de atorvastatină la un interval prelungit de timp după administrarea rifampicinei a fost

asociată cu o reducere semnificativă a concentraţiilor plasmatice de atorvastatină. Efectul rifampicinei asupra concentraţiilor plasmatice de atorvastatină la nivelul hepatocitelor este, însă, necunoscut, iar dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în privinţa eficacităţii.

Inhibitori ai transportorilor
Inhibitorii proteinelor transportoare pot creşte 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 pacienţii trebuie monitorizaţi cu atenţie în privinţa eficacităţii (vezi Tabelul 1).
Nu se recomandă utilizarea atorvastatinei la pacienții care utilizează letermovir concomitent cu ciclosporină (vezi pct. 4.4).

Gemfibrozil/derivaţi ai acidului fibric
Utilizarea fibraţilor în monoterapie este asociată ocazional cu evenimente musculare, inclusiv rabdomioliză. Riscul de apariţie a acestor evenimente este crescut în cazul utilizării asocierii de derivaţi ai acidului fibric şi atorvastatină. Dacă administrarea asociată nu poate fi evitată, trebuie utilizate dozele minime de atorvastatină necesare pentru atingerea obiectivului terapeutic, iar pacienţii trebuie monitorizaţi corespunzător (vezi pct. 4.4).

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

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

Acid fusidic
Riscul de apariţie a miopatiei, inclusiv rabdomioliză, poate fi crescut de utilizarea acidului fusidic administrat sistemic concomitent cu statine. Mecanismul acestei interacţiuni (fie farmacodinamică, fie farmacocinetică, fie ambele) nu este cunoscut deocamdată. Au existat raportări de rabdomioliză (inclusiv unele decese) la pacienţi 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 şi pct. 4.4.

Colchicină
Deşi nu au fost realizate studii referitoare la interacţiunea dintre atorvastatină şi colchicină, după administrarea concomitentă de atorvastatină şi colchicină au fost raportate cazuri de miopatie; astfel prescrierea atorvastatinei împreună cu colchicina trebuie făcută cu precauţie.

Daptomicină
Au fost raportate cazuri de miopatie și/sau rabdomioliză în cazul inhibitorilor de HMG-CoA reductază (de exemplu, atorvastatină) administrați concomitent cu daptomicina. Dacă administrarea concomitentă nu poate fi evitată, se recomandă monitorizarea clinică adecvată (vezi pct. 4.4).

Efecte ale atorvastatinei asupra medicamentelor administrate concomitent

Digoxină
Când au fost administrate concomitent doze repetate de digoxină şi atorvastatină 10 mg, concentraţiile plasmatice la starea de echilibru ale digoxinei au crescut uşor. Pacienţii trataţi cu digoxină trebuie

monitorizaţi cu atenţie.

Contraceptive orale
Administrarea concomitentă de atorvastatină şi contraceptive orale a determinat creşterea concentraţiei de noretindronă şi etinilestradiol.

Warfarină
În cadrul unui studiu clinic efectuat la pacienţi trataţi pe termen lung cu warfarină, administrarea concomitentă de atorvastatină 80 mg pe zi şi 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. Deşi au fost raportate doar cazuri foarte rare de interacţiuni anticoagulante semnificative clinic, timpul de protrombină trebuie determinat înaintea începerii administrării atorvastatinei la pacienţii trataţi cu anticoagulante cumarinice şi suficient de frecvent în timpul fazei iniţiale a tratamentului, pentru a preveni apariţia modificărilor semnificative ale timpului de protrombină. Odată ce s-a confirmat că timpul de protrombină este stabil, la pacienţii trataţi 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 aceeaşi procedură. Tratamentul cu atorvastatină nu a fost asociat cu sângerări sau cu modificări ale timpului de protrombină la pacienţii care nu utilizează anticoagulante.

Tabelul 1: Efecte ale medicamentelor administrate concomitent asupra farmacocineticii atorvastatinei

Medicamentul administrat concomitent şi 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 depăşi doza de 10 mg atorvastatină pe zi. Se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienţi.
Ciclosporină 5,2 mg/kg şi 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 întreţinere. Dacă dozele de atorvastatină depăşesc 20 mg, se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienţi.
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	În cazurile în care administrarea concomitentă cu atorvastatină este necesară, se recomandă utilizarea celor mai mici doze de întreţinere. Dacă dozele de atorvastatină depăşesc 40 mg, se recomandă

Medicamentul administrat concomitent şi schema terapeutică	Atorvastatină		
	Doza (mg)	Rata ASC[&]	Recomandări clinice[#]
Darunavir 2x300 mg pe zi/ Ritonavir 2x100 mg pe zi, 9 zile	1x10 mg pe zi timp de 4 zile	3,4	monitorizarea clinică a acestor pacienţi.
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	
Letermovir 1x480 mg, 10 zile	20 mg, doză unică	3,29	Doza de atorvastatină nu trebuie să depășească o doză zilnică de 20 mg în timpul administrării concomitente cu medicamente care conțin letermovir.
Boceprevir 3x800 mg pe zi, 7 zile	40 mg, doză unică	2,3	Se recomandă doze de iniţiere mai reduse şi monitorizarea clinică a acestor pacienţi. Doza de atorvastatină nu trebuie să depăşească 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 iniţierea tratamentului cu diltiazem sau după ajustarea dozelor, se recomandă monitorizarea clinică a acestor pacienţi.
Suc de grepfrut, 1x240 ml pe zi*	40 mg, doză unică	1,37%	Nu se recomandă ingerarea unor cantităţi mari de suc de grepfrut împreună cu atorvastatină.
Gemfibrozil 2x600 mg pe zi, 7 zile	40 mg, doză unică	1,35%	Se recomandă doze iniţiale mai reduse şi monitorizarea clinică a acestor pacienţi.
Eritromicină 4x500 mg pe zi, 7 zile	10 mg, doză unică	1,33	Se recomandă doze maxime mai reduse şi monitorizarea clinică a acestor pacienţi.
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

Medicamentul administrat concomitent şi schema terapeutică	Atorvastatină		
	Doza (mg)	Rata ASC[&]	Recomandări clinice[#]
Rifampicină 1x600 mg/zi, 5 zile (doze separate)	40 mg, doză unică	0,2	administrarea simultană a rifampicinei şi atorvastatinei, însoţită de monitorizare clinică.
Fenofibrat 1x160 mg pe zi, 7 zile	40 mg, doză unică	1,03%	Se recomandă doze iniţiale mai reduse şi monitorizarea clinică a acestor pacienţi.
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 conţine hidroxid de magneziu şi 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 şi 4.5 pentru semnificaţia clinică.
* Conţine una sau mai multe componente care inhibă CYP3A4 şi poate creşte concentraţiile plasmatice ale medicamentelor metabolizate de CYP3A4. Consumul unui pahar cu 240 ml suc de grepfrut a dus şi la reducerea ASC pentru metabolitul activ ortohidroxilic cu 20,4%. Cantităţile mari de suc de grepfrut (peste 1,2 l pe zi, timp de 5 zile) au crescut ASC a atorvastatinei de 2,5 ori şi ASC a fracţiei active (atorvastatină şi metaboliţi). 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 şi 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%	Pacienţii trataţi cu digoxină trebuie monitorizaţi 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 şi fenazonă a produs efecte mici sau nedetectabile asupra clearance-ului fenazonei.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Duplecor este contraindicat în timpul sarcinii şi 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
Siguranţa utilizării atorvastatinei şi amlodipinei la gravide nu a fost stabilită.

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

Atorvastatina este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3). Siguranţa la gravide nu a fost stabilită. Nu au fost efectuate studii clinice controlate cu administrare de atorvastatină la gravide. Rareori au fost raportate malformaţii congenitale consecutive expunerii intrauterine la inhibitori de HMG-CoA reductază. Studiile la animale au demonstrat toxicitatea asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3).

Administrarea de atorvastatină la gravide poate reduce concentraţiile 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. Proporţia 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 ştie dacă atorvastatina şi metaboliţii săi se excretă în laptele matern.
La şobolani, concentraţiile plasmatice ale atorvastatinei şi ale metaboliţilor săi activi sunt similare concentraţiilor din lapte (vezi pct. 5.3).
Din cauza potenţialului de apariţie a unor reacţii adverse grave, femeile tratate cu Duplecor 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 fertilităţii masculilor sau femelelor (vezi pct. 5.3).

La unii pacienţi trataţi cu blocante ale canalelor de calciu au fost raportate modificări biochimice reversibile la nivelul capului spermatozoizilor. Datele clinice privind efectul potenţial al amlodipinei asupra fertilităţii nu sunt suficiente. În cadrul unui studiu efectuat la şobolani au fost observate reacţii adverse asupra fertilităţii masculilor (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. Amlodipina poate avea o influenţă uşoară sau moderată asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje. La pacienţii trataţi cu amlodipină, care prezintă ameţeli, cefalee, fatigabilitate sau greaţă, capacitatea de a reacţiona poate fi afectată. Se recomandă prudenţă, în special la iniţierea tratamentului.

Atorvastatina are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

4.8 Reacţii adverse

Reacţiile adverse care au fost observate la atorvastatină sau la amlodipină administrate în monoterapie pot fi reacţii adverse potenţiale în cazul utilizării de Duplecor.

Reacţiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul tratamentului cu amlodipină sunt: somnolenţă, ameţeli, cefalee, palpitaţii, hiperemie facială, dureri abdominale, greţuri, tumefiere a gleznei, edem şi fatigabilitate.

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

Pe baza datelor din studiile clinice şi a experienţei vaste din perioada de după punerea pe piaţă, următorul tabel prezintă profilul reacţiilor adverse la atorvastatină şi amlodipină.

Estimarea frecvenţei evenimentelor a fost făcută utilizând următoarele criterii convenţionale: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 şi <1/10), mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare (≥1/10000 şi <1/1000); foarte rare (<1/10000) şi cu frecvenţă necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	**Frecvenţă**	**Reacţii adverse la <u>atorvastatină</u>**	**Reacţii adverse la <u>amlodipină</u>**
Infecţii şi infestări	*Frecvente*	Rinofaringită	
Tulburări hematologice şi limfatice	*Rare*	Trombocitopenie	
	Foarte rare		Trombocitopenie, leucopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	*Frecvente*	Reacții alergice	
	Foarte rare	Reacţie anafilactică	Reacții alergice
Tulburări metabolice şi de nutriţie	*Frecvente*	Hiperglicemie	
	Mai puţin frecvente	Hipoglicemie, scădere a apetitului alimentar	
	Foarte rare		Hiperglicemie
Tulburări psihice	*Mai puţin frecvente*	Insomnie Coşmaruri	Depresie, modificări ale dispoziţiei (inclusiv anxietate), insomnie
	Rare		Confuzie
Tulburări ale sistemului nervos	*Frecvente*	Cefalee	Somnolenţă, ameţeli, cefalee (în special la începutul tratamentului)
	Mai puţin frecvente	Ameţeli, parestezie, hipoestezie, disgeuzie, amnezie	Sincopă, tremor, disgeuzie, hipoestezie, parestezie
	Rare	Neuropatie periferică	

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	**Frecvenţă**	**Reacţii adverse la <u>atorvastatină</u>**	**Reacţii adverse la <u>amlodipină</u>**
	Foarte rare		Hipertonie (la nivel muscular) Neuropatie periferică
	Cu frecvenţă necunoscută	Miastenia gravis	Tulburare extrapiramidală
Tulburări oculare	*Frecvente*		Tulburări de vedere (inclusiv diplopie)
	Mai puţin frecvente	Vedere înceţoşată	
	Rare	Tulburări de vedere	
	Cu frecvenţă necunoscută	Miastenie oculară	
Tulburări acustice şi vestibulare	*Mai puţin frecvente*	Tinitus	Tinitus
	Foarte rare	Pierdere a auzului	
Tulburări cardiace	*Frecvente*		Palpitaţii
	Mai puţin frecvente		Aritmie (inclusiv bradicardie, tahicardie ventriculară şi fibrilaţie atrială)
	Foarte rare		Infarct miocardic
Tulburări vasculare	*Frecvente*		Hiperemie facială
	Mai puţin frecvente		Hipotensiune arterială
	Rare	Vasculită	
	Foarte rare		Vasculită
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	*Frecvente*	Durere faringo-laringiană, epistaxis	Dispnee
	Mai puţin frecvente		Tuse, rinită
Tulburări gastro-intestinale	*Frecvente*	Diaree, constipaţie, flatulenţă, greaţă, dispepsie	Dureri abdominale, greaţă, dispepsie, tulburări ale motilităţii gastro-intestinale (inclusiv diaree şi constipaţie)
	Mai puţin frecvente	Vărsături, durere la nivelul abdomenului superior şi inferior, eructaţii, pancreatită	Vărsături, xerostomie
	Foarte rare		Pancreatită, gastrită, hiperplazie gingivală
Tulburări hepatobiliare	*Mai puţin frecvente*	Hepatită	
	Rare	Colestază	
	Foarte rare	Insuficienţă hepatică	Hepatită, icter
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	*Mai puţin frecvente*	Urticarie, alopecie, erupţie cutanată tranzitorie, prurit	Alopecie, purpură, modificare a culorii tegumentului, hipersudoraţie, prurit, erupţie cutanată tranzitorie, exantem, urticarie

Clasificarea pe aparate, sisteme şi organe	Frecvenţă	Reacţii adverse la atorvastatină	Reacţii adverse la amlodipină
	Rare	Angioedem, dermatită buloasă, inclusiv eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnsons şi necroliză epidermică toxică, reacție lichenoidă indusă de medicament	
	Foarte rare		Angioedem, eritem polimorf, dermatită exfoliativă, sindrom Stevens-Johnson, edem Quincke, fotosensibilitate
	Cu frecvență necunoscută		Necroliză epidermică toxică
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	*Frecvente*	Mialgie, artralgie, dureri ale extremităţilor, spasme musculare, tumefiere a articulaţiilor, dorsalgie	Tumefiere a gleznei, spasme musculare
	Mai puţin frecvente	Dureri de gât, oboseală musculară	Artralgie, mialgie, dorsalgie
	Rare	Miopatie, miozită, rabdomioliză, ruptură musculară, tendinopatie, uneori complicată prin ruptura tendoanelor	
	Foarte rare	Sindrom asemănător Lupusului eritematos sistemic	
	Cu frecvenţă necunoscută	Miopatie necrotizantă mediată imun*	
Tulburări renale şi ale căilor urinare	*Mai puţin frecvente*		Tulburări de micţiune, nicturie, creştere a frecvenţei micţiunilor
Tulburări ale aparatului genital şi sânului	*Mai puţin frecvente*		Impotență, ginecomastie
	Foarte rare	Ginecomastie	
Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	*Foarte frecvente*		Edem
	Frecvente		Fatigabilitate, astenie
	Mai puţin frecvente	Stare de rău, astenie, durere toracică, edem periferic, fatigabilitate, pirexie	Dureri toracice, dureri, stare generală de rău
Investigaţii diagnostice	*Frecvente*	Valori anormale ale testelor funcţiei hepatice** Creştere a valorilor de creatin-kinază în sânge***	
	Mai puţin frecvente	Prezenţă a celulelor albe în urină, creştere ponderală	Creştere sau scădere ponderală
	Foarte rare		Creştere a valorilor serice ale transaminazelor hepatice****

* Vezi pct. 4.4

** Similar altor inhibitori ai HMG-CoA-reductazei, la pacienţii trataţi cu atorvastatină au fost raportate creşteri ale valorilor serice ale transaminazelor plasmatice. De regulă, aceste modificări au fost uşoare, tranzitorii şi nu au necesitat întreruperea tratamentului. Creşterile 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 pacienţii trataţi cu atorvastatină. Aceste creşteri au fost proporţionale cu doza şi au fost reversibile la toţi pacienţii.

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

**** În general, proporţional cu colestaza.

Copii şi adolescenţi
Pacienţii copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 şi 17 ani trataţi cu atorvastatină au avut un profil de experienţă adversă în general similar cu cel al pacienţilor trataţi cu placebo, infecţiile fiind experienţele adverse observate cel mai frecvent în cadrul ambelor grupuri, indiferent de evaluarea cauzalităţii. În cadrul unui studiu cu durata de 3 ani efectuat cu atorvastatină nu a fost observat niciun efect semnificativ clinic asupra creşterii şi maturării sexuale, pe baza evaluării maturării şi dezvoltării generale, a evaluării stadiului Tanner şi a măsurării înălţimii şi greutăţii. Profilul de siguranţă şi tolerabilitate la pacienţii copii și adolescenți a fost similar cu profilul de siguranţă cunoscut al atorvastatinei la pacienţii adulţi.
Baza de date referitoare la siguranţa din studii clinice cuprinde date privind siguranţa de la 520 de pacienţi copii și adolescenți la care s-a administrat atorvastatină, dintre care 7 pacienţi aveau vârsta sub 6 ani, 121 pacienţi aveau vârsta cuprinsă între 6 şi 9 ani şi 392 pacienţi aveau vârsta cuprinsă între 10 şi 17 ani. Pe baza datelor disponibile, frecvenţa, tipul şi severitatea reacţiilor adverse la copii sunt similare cu cele de la adulţi.

Următoarele reacţii adverse au fost raportate pentru unele statine:
- disfuncţie sexuală
- depresie
- cazuri excepţionale de boală pulmonară interstiţială, mai ales în cazul tratamentului de lungă durată (vezi pct. 4.4).
- diabet zaharat: frecvenţa va depinde de prezenţa sau absenţa factorilor de risc (valori ale glicemiei în condiţii de repaus alimentar >5,6 mmol/l, IMC>30 kg/m^2, valori crescute ale trigliceridemiei, antecedente de hipertensiune arterială).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj.

Amlodipină

Experienţa privind supradozajul intenţionat la om este limitată.

Simptomatologie
Datele disponibile sugerează că supradozajul marcat poate determina vasodilataţie periferică excesivă şi, posibil, tahicardie reflexă. A fost raportată hipotensiune arterială sistemică marcată şi, probabil, prelungită, mergând până la şoc 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 susţinere cardiovasculară, inclusiv monitorizarea frecventă a funcţiei cardiace şi respiratorii, ridicarea extremităţilor şi supravegherea debitului cardiac şi a diurezei.

Administrarea unui vasoconstrictor poate fi utilă pentru corectarea tonusului vascular şi a tensiunii arteriale, cu condiţia 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 sănătoşi reduce viteza de absorbţie a amlodipinei.

Deoarece amlodipina se leagă în proporţie foarte mare de proteinele plasmatice, este puţin 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 şi, dacă este necesar, se instituie măsuri terapeutice de susţinere. Trebuie monitorizate testele hepatice şi valorile concentraţiilor plasmatice ale CK. Din cauza faptului că atorvastatina se leagă în proporţie foarte mare de proteinele plasmatice nu este de aşteptat ca hemodializa să crească semnificativ eliminarea atorvastatinei.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: hipolipemiante, inhibitori ai HMG-CoA reductazei, alte combinaţii (atorvastatină şi 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 şi colesterolul din ficat sunt încorporate în lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL) şi eliberate în plasmă pentru a fi distribuite în ţesuturile periferice. Lipoproteinele cu densitate mică (LDL) se formează din VLDL şi sunt catabolizate în principal prin receptorul cu afinitate mare pentru LDL (receptorul LDL).

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

Atorvastatina scade sinteza de LDL şi numărul de particule LDL. Atorvastatina produce o creştere marcantă şi susţinută a activităţii receptorului LDL, asociată cu îmbunătăţirea calitativă a particulelor LDL circulante. Atorvastatina este eficace în ceea ce priveşte reducerea LDL-colesterolului la

pacienţii cu hipercolesterolemie familială homozigotă, pacienţi care, în mod normal, nu răspund la o medicaţie hipolipemiantă obişnuită.

Într-un studiu privind relaţia doză-răspuns s-a demonstrat că atorvastatina scade valoarea colesterolului total (30-46%), a LDL-colesterolului (41-61%), a apolipoproteinei B (34-50%) şi a trigliceridelor (14-33%), şi, în acelaşi timp, determină în proporţii variabile creşterea HDL-colesterolului şi a apolipoproteinei A1.
Aceste rezultate sunt valabile la pacienţii cu hipercolesterolemie familială heterozigotă, forme non-familiale de hipercolesterolemie, hiperlipidemii mixte, inclusiv la pacienţi cu diabet zaharat non-insulino-dependent.

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

Hipercolesterolemie familială homozigotă

Într-un studiu multicentric, deschis, cu utilizare în afara indicaţiilor aprobate, cu durata de 8 săptămâni, care a inclus o fază de extensie opţională cu durata variabilă, au fost înrolaţi 335 de pacienţi, dintre care 89 au fost identificaţi ca fiind pacienţi cu hipercolesterolemie familială homozigotă. La aceşti 89 de pacienţi, 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 concentraţiei lipidelor cu pravastatină 40 mg asupra aterosclerozei coronariene a fost evaluat prin ecografie intravasculară (ECIV), în timpul angiografiei, la pacienţi cu boală coronariană ischemică. În acest studiu randomizat, multicentric, în dublu-orb, controlat, ECIV s-a efectuat la momentul iniţial şi la 18 luni la 502 pacienţi. În grupul de tratament cu atorvastatină (n=253) nu a existat nicio evoluţie a aterosclerozei.

Modificarea procentuală mediană, faţă de momentul iniţial, 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 şi 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 ± 0,8 (78,9 mg/dl ± 30) faţă de valoarea de la momentul iniţial de 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 28), iar în grupul de tratament cu pravastatină LDL-colesterolul a fost redus la o medie de 2,85 mmol/l ± 0,7 (110 mg/dl ± 26) faţă de valoarea de la momentul iniţial, de 3,89 mmol/l ± 0,7 (150 mg/dl ± 26), (p<0,0001). Atorvastatina a scăzut, de asemenea, semnificativ colesterolul total (CT) mediu cu 34,1% (pravastatină: -18,4%, p<0,0001), concentraţiile medii de trigliceride cu 20% (pravastatină: -6,8%, p<0,0009) şi concentraţia medie de apolipoproteină B cu 39,1% (pravastatină: -22,0%, p<0,0001). Atorvastatina a determinat creşterea 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 obţinute în cazul utilizării dozei de atorvastatină 80 mg. Ca urmare, acestea nu pot fi extrapolate pentru doze mai mici.

Profilurile de siguranţă şi 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, semnificaţia clinică a acestor

rezultate imagistice în ceea ce priveşte prevenirea primară şi secundară a evenimentelor cardiovasculare nu este cunoscută.

Sindrom coronarian acut

În studiul MIRACL, a fost evaluată administrarea dozei de atorvastatină 80 mg la 3086 pacienţi (atorvastatină n=1.538; placebo n=1.548) cu sindrom coronarian acut (IM non-Q sau angină instabilă). Tratamentul a fost iniţiat în timpul fazei acute după internarea în spital şi 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 siguranţă al atorvastatinei în studiul MIRACL a fost în concordanţă cu cel descris la pct. 4.8.

Prevenţia bolii cardiovasculare

Efectul atorvastatinei asupra bolii coronariene ischemice letale şi 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). Pacienţii erau hipertensivi, cu vârsta cuprinsă între 40 şi 79 de ani, fără infarct miocardic anterior sau tratament anterior al anginei pectorale, şi au avut concentraţii de colesterol total ≤6,5 mmol/l (251 mg/dl). Toţi pacienţii aveau cel puţin 3 factori de risc cardiovasculari pre-existenţi: sexul masculin, vârsta ≥ 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 toţi pacienţii incluşi aveau un risc mare pentru un prim eveniment cardiovascular.

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

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

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

[1]Pe baza diferenţei incidenţelor evenimentelor pe parcursul unei urmăriri mediane de 3,3 ani.
BCI = boală coronariană ischemică; IM = infarct miocardic.

Mortalitatea totală şi mortalitatea cardiovasculară nu s-au redus semnificativ (185 faţă de 212 evenimente, p=0,17 şi 74 faţă de 82 de evenimente, p=0,51). În analizele de subgrup în funcţie de sex (81% bărbaţi, 19% femei), s-a observat un efect benefic al atorvastatinei la bărbaţi, dar acesta nu a fost stabilit la femei, posibil din cauza unei incidenţe mici a evenimentelor în subgrupul care a inclus femei. Mortalitatea globală şi cardiovasculară a fost mai mare la paciente (38 cazuri faţă de 30 şi 17 faţă de 12), dar aceste valori nu au fost semnificative statistic. A existat o interacţiune semnificativă a

tratamentului, în funcţie de terapia antihipertensivă de la momentul iniţial. Criteriul final principal de evaluare (BCI letală plus IM non letal) a fost redus semnificativ de administrarea de atorvastatină la pacienţii trataţi cu amlodipină (RR 0,47 [0,32-0,69], p = 0,00008), dar nu şi la cei trataţi cu atenolol (RR 0,83 [0,59-1,17], p=0,287).

Efectul atorvastatinei asupra bolii cardiovasculare letale şi 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 pacienţii cu diabet zaharat de tip 2, cu vârsta cuprinsă între 40 şi 75 de ani, fără antecedente de boală cardiovasculară şi cu LDL colesterol ≤4,14 mmol/l (160 mg/dl) şi trigliceride ≤6,78 mmol/l (600 mg/dl). Toţi pacienţii prezentau cel puţin unul dintre următorii factori de risc: hipertensiune arterială, fumător în prezent, retinopatie, microalbuminurie sau macroalbuminurie.

Pacienţii au fost trataţi 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 şi absolut a fost după cum urmează:

Eveniment	Reducere a riscului relativ (%)	Număr de evenimente (atorvastatină faţă de placebo)	Reducere a riscului absolut (%) [1]	valoarea p
Evenimente cardiovasculare majore (IMA letal şi non letal, IM silenţios, deces prin BCI acută, angină pectorală instabilă, CABG, PTCA, revascularizare, accident vascular cerebral)	37%	83 faţă de 127	3,2%	0,0010
IM (IMA letal şi non letal IMA, IM silenţios)	42%	38 faţă de 64	1,9%	0,0070
Accidente vasculare cerebrale (letale şi non letale)	48%	21 faţă de 39	1,3%	0,0163

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

Nu au existat dovezi ale vreunei diferenţe în ceea ce priveşte efectul tratamentului în funcţie de sexul, vârsta sau concentraţia iniţială de LDL-colesterol a pacientului. A fost observată o tendinţă favorabilă în ceea ce priveşte incidenţa mortalităţii (82 decese în grupul la care s-a administrat placebo faţă 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 Colesterol Levels – Prevenţia 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 pacienţi cu AVC (accident vascular cerebral) sau AIT (accident vascular cerebral ischemic tranzitoriu) în ultimele 6 luni, fără antecedente de BCI (boală coronariană ischemică). Pacienţii au fost 60% bărbaţi, cu vârsta între 21 şi 92 de ani (în medie 63 de ani) şi cu valori iniţiale 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; IÎ 95%, 0,72-1,00; p=0,05 sau 0,84; IÎ 95%, 0,71-0,99; p=0,03 după ajustarea la factorii iniţiali) 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 incidenţa accidentului vascular cerebral ischemic (218/2365, 9,2% faţă de 274/2.366, 11,6%, p=0,01) şi a crescut incidenţa accidentului vascular cerebral hemoragic (55/2365, 2,3% faţă de 33/2366, 1,4%, p=0,02) comparativ cu placebo.

- Riscul de accident vascular cerebral hemoragic a crescut la pacienţii cu accident vascular cerebral hemoragic în antecedente care au fost incluşi 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; IÎ 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; IÎ 95%, 0,27-9,82).

- Riscul de accident vascular cerebral hemoragic a crescut la pacienţii cu infarct lacunar în antecedente care au fost incluşi în studiu (20/708 în grupul de tratament cu atorvastatină, faţă de 4/701 în grupul la care s-a administrat placebo; RR 4,99; IÎ 95%, 1,71-14,61), însă riscul de accident vascular cerebral ischemic a fost, de asemenea, scăzut la aceşti pacienţi (79/708 în grupul de tratament cu atorvastatină, faţă de 102/701 în grupul la care s-a administrat placebo; RR 0,76; IÎ 95%, 0,57-1,02). Este posibil ca riscul total de accident vascular cerebral să fie mai mare la pacienţii cu infarct lacunar în antecedente, trataţi cu doza de atorvastatină 80 mg pe zi.

Mortalitatea generală a fost de 15,6% (7/45) în grupul de tratament cu atorvastatină, faţă de 10,4% (5/48) în subgrupul pacienţilor cu accident vascular cerebral hemoragic în antecedente. În subgrupul pacienţilor cu infarct lacunar în antecedente, mortalitatea generală a fost de 10,9% (77/708) în grupul de tratament cu atorvastatină, faţă de 9,1% (64/701) în grupul la care s-a administrat placebo.

Copii şi adolescenţi

Hipercolesterolemia familială heterozigotă la pacienţi copii şi adolescenţi cu vârsta între 6 şi 17 ani
Un studiu clinic deschis, cu o durată de 8 săptămâni, de evaluare a farmacocineticii, farmacodinamicii şi siguranţei şi tolerabilităţii atorvastatinei a fost realizat la copii şi adolescenţi cu hipercolesterolemie familială heterozigotă confirmată genetic şi cu valoare iniţială a LDL-colesterolului ≥4 mmol/l. În total au fost înrolaţi 39 de copii şi adolescenţi, cu vârsta cuprinsă între 6 şi 17 ani. În Cohorta A au fost incluşi 15 copii, cu vârsta între 6 şi 12 ani, în stadiul Tanner 1. În Cohorta B au fost incluşi 24 copii şi adolescenţi, cu vârsta între 10 şi 17 ani, în stadiul Tanner ≥2.

În Cohorta A, doza iniţială de atorvastatină a fost de 5 mg pe zi, sub formă de comprimate masticabile, iar în Cohorta B, doza iniţială 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 ţintă LDL-colesterol <3,35 mmol/l până în săptămâna a patra şi atorvastatina a fost bine tolerată.

Valorile medii ale LDL-colesterolului, colesterolului total, VLDL-colesterolului şi apolipoproteinei B au scăzut la toţi pacienţii până în săptămâna a doua. La pacienţii a căror doză a fost dublată, au fost observate scăderi suplimentare încă din săptămâna a doua, la prima determinare după creşterea dozei. Scăderea medie procentuală a valorilor parametrilor profilului lipidic a fost similară în ambele cohorte, indiferent dacă pacienţii au rămas în tratament cu doza iniţială sau li s-a dublat doza. În medie, la momentul de evaluare din săptămâna a opta, modificarea faţă de valoarea iniţială, 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 braţ, 271 de copii de sex masculin şi feminin în vârstă de 6-15 ani cu hipercolesterolemie familială heterozigotă au fost incluşi în studiu şi trataţi cu atorvastatină timp de până la trei ani. Includerea în studiu a presupus hipercolesterolemia

familială heterozigotă confirmată şi 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 şi 10 ani). Doza de atorvastatină (o dată pe zi) a fost iniţiată cu 5 mg (comprimat masticabil) la copiii cu vârsta sub 10 ani. Doza de atorvastatină pentru copiii cu vârsta de 10 ani şi peste a fost iniţiată cu 10 mg (o dată pe zi). Doza a putut fi ajustată pentru toţi copiii pentru a ajunge la o valoare ţintă a LDL-colesterolului de <3,35 mmol/l. Doza medie ponderată pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 şi 9 ani a fost de 19,6 mg, iar doza medie ponderată pentru copiii cu vârsta de 10 ani şi 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 creştere şi dezvoltare (adică înălţimea, greutatea, IMC, stadiul Tanner, evaluarea Investigatorului a maturării şi dezvoltării generale) la subiecţii copii şi adolescenţi 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 înălţimii, greutăţii, IMC în funcţie de vârstă, sex sau vizită.

Efectele hipolipemiante ale atorvastatinei la băieţii şi fetele adolescenţi 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 studiu	271	7,86(1,30)	6,12(1,26)	1,314(0,2663)	0,93(0,47)	1,42(0,28)**
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 subiecţii care au încheiat participarea anterior reperului temporal de 36 de luni programat, precum şi datele integrale din cadrul celor 36 de luni pentru subiecţii 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 pacienţi copii şi adolescenţi cu vârsta între 10 şi 17 ani
Într-un studiu în dublu-orb, controlat cu placebo, urmat de o fază deschisă, 187 de băieţi şi fete aflate în perioada postmenarhă, cu vârsta între 10 şi 17 ani (vârsta medie 14,1 ani) cu hipercolesterolemie familială heterozigotă (HF) sau hipercolesterolemie severă au fost randomizaţi, fie pentru tratament cu atorvastatină (n=140), fie pentru administrare de placebo (n=47), timp de 26 de săptămâni, iar apoi la toţi pacienţii 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 concentraţia plasmatică a colesterolului total, LDL-colesterolului, trigliceridelor şi apolipoproteinei B. Pe parcursul celor 26 de săptămâni ale fazei în dublu-orb, în grupul pacienţilor trataţi cu atorvastatină, valoarea medie atinsă a LDL-colesterolui a fost de 3,38 mmol/l (interval: 1,81-6,26 mmol/l) faţă de 5,91 mmol/l (interval: 3,93-9,96 mmol/l) în grupul pacienţilor la care s-a administrat placebo.

Un studiu pediatric adiţional, care a comparat atorvastatina faţă de colestipol în tratamentul pacienţilor cu hipercolesterolemie, cu vârsta cuprinsă între 10 şi 18 ani, a demonstrat că atorvastatina (n=25) a

determinat o scădere semnificativă a LDL-colesterolului la săptămâna 26 ($p<0,05$) faţă de colestipol (n=31).

Un studiu clinic cu utilizare în afara indicaţiilor aprobate efectuat la pacienţi cu hipercolesterolemie severă (incluzând hipercolesterolemie homozigotă) a inclus 46 de pacienţi copii şi adolescenţi trataţi cu atorvastatină, în doze ajustate în funcţie de răspuns (la unii pacienţi 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 morbidităţii şi mortalităţii la vârsta adultă nu a fost determinată.

Agenţia Europeană a Medicamentului a renunţat la obligaţia de a prezenta rezultatele studiilor privind utilizarea atorvastatinei la copii cu vârsta de la 0 până la sub 6 ani, în tratamentul hipercolesterolemiei hererozigote şi la copii şi adolescenţi cu vârsta cuprinsă între 0 şi pană la sub 18 ani în tratamentul hipercolesterolemiei familiale homozigote, hipercolesterolemiei combinate (mixte), hipercolesterolemiei primare şi pentru prevenţia 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) şi inhibă influxul transmembranar al ionilor de calciu la nivelul muşchiului neted cardiac şi vascular.
Mecanismul acţiunii antihipertensive a amlodipinei se datorează unui efect de relaxare directă asupra muşchiului neted vascular. Mecanismul precis prin care amlodipina ameliorează angina pectorală nu a fost complet elucidat, dar amlodipina reduce sarcina ischemică totală prin următoarele două acţiuni:

- Amlodipina dilată arteriolele periferice şi, astfel, reduce rezistenţa periferică totală (postsarcina) a activităţii cardiace. Deoarece frecvenţa cardiacă rămâne stabilă, această reducere a postsarcinii scade consumul energetic al miocardului şi necesităţile de oxigen.
- Mecanismul de acţiune a amlodipinei implică probabil şi dilatarea arterelor coronare mari şi a arteriolelor coronare, atât în zonele normale cât şi în cele ischemice. Această dilatare creşte cantitatea de oxigen eliberat la nivelul miocardului la pacienţii cu spasm coronarian (angină Prinzmetal sau angină pectorală vasospastică).

La pacienţi cu hipertensiune arterială, o doză zilnică unică reduce semnificativ tensiunea arterială, atât în clinostatism, cât şi în ortostatism, pe o perioadă de 24 de ore. Datorită instalării treptate a acţiunii, hipotensiunea arterială acută nu reprezintă o caracteristică a administrării amlodipinei.
La pacienţi cu angină pectorală, o doză zilnică unică de amlodipină creşte timpul total de efort, timpul până la instalarea crizei de angină pectorală şi timpul până la apariţia subdenivelării cu 1 mm a segmentului ST şi scade atât frecvenţa episoadelor de angină pectorală, cât şi necesitatea utilizării de nitroglicerină.
Amlodipina nu a fost asociată cu niciun efect metabolic advers sau modificări al profilului lipidelor plasmatice şi este indicată pentru utilizare la pacienţi cu astm bronşic, diabet zaharat şi gută.

Boală arterială coronariană (BAC)
Eficienţa amlodipinei în prevenirea evenimentelor clinice la pacienţii 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 pacienţi: Comparare Amlodipină versus Enalapril în limitarea apariţiei trombozelor (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis, CAMELOT). Din aceşti pacienţi, 663 au fost trataţi cu amlodipină în doze de 5-10 mg, 673 pacienţi au fost trataţi cu enalapril în doze de 10-20 mg, iar la 655 pacienţi s-a administrat placebo, pe lângă tratamentul standard cu statine, beta-blocante, diuretice şi 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 puţine spitalizări pentru angină pectorală şi proceduri de revascularizare la pacienţii cu BAC.

Tabelul 1. Incidenţa rezultatelor clinice semnificative în studiul CAMELOT

Incidenţa evenimentelor cardiovasculare, număr (%)				Amlodipină comparativ cu placebo	
Rezultate	Amlodipină	Placebo	Enalapril	Risc relativ (IÎ 95%)	Valoarea *p*
Criterii finale principale de evaluare					
Evenimente adverse cardiovasculare	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Componente individuale					
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 = insuficienţă cardiacă congestivă; IÎ =Interval de încredere; IM = infarct miocardic; AIT = Accident vascular cerebral ischemic tranzitor.

Insuficienţă cardiacă:
Studiile hemodinamice şi studiile clinice controlate care au inclus probe de efort, efectuate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă clasa NYHA II-IV au demonstrat că amlodipina nu determină decompensare cardiacă, stabilită prin măsurarea toleranţei la efort, a fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng şi pe baza simptomatologiei clinice.

Un studiu controlat cu placebo (PRAISE), conceput pentru a evalua pacienţii cu insuficienţă cardiacă clasa NYHA III-IV trataţi cu digoxină, diuretice şi inhibitori ai ECA a arătat că amlodipina nu a determinat creşterea riscului de mortalitate sau al riscului asociat de mortalitate şi morbiditate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.
Un studiu de urmărire pe termen lung (PRAISE-2), controlat cu placebo, conceput pentru a evalua efectul amlodipinei la pacienţii cu insuficienţă cardiacă clasa NYHA III-IV fără simptome clinice sau constatări obiective care să indice o afecţiune ischemică pre-existentă, trataţi cu doze stabile de inhibitori ai ECA, digitalice şi diuretice a evidenţiat că amlodipina nu a avut efect asupra mortalităţii totale sau cardiovasculare. În acest studiu, tratamentul cu amlodipină a fost asociat cu o creştere a incidenţei edemului pulmonar.

Studiul privind tratamentul de prevenire a infarctului miocardic (ALLHAT):
Un studiu de morbiditate-mortalitate, randomizat, în dublu-orb, numit „Tratamentul antihipertensiv şi 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 şi terapia cu un diuretic tiazidic, clortalidonă în doze de 12,5-25 mg pe zi în hipertensiunea arterială uşoară până la moderată.
Un total de 33357 pacienţi hipertensivi, cu vârsta peste 55 de ani, au fost randomizaţi şi urmăriţi pe o perioadă medie de 4,9 ani. Pacienţii au avut cel puţin 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 diferenţe semnificative în ceea ce priveşte criteriul de evaluare principal între tratamentul cu amlodipină şi tratamentul cu clortalidonă (RR: 0,98; IÎ 95%: 0,90-1,07; p=0,65). Dintre criteriile de evaluare secundare, incidenţa insuficienţei 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; IÎ 95%: 1,25–1,52; p<0,001). Totuşi, nu a existat o diferenţă semnificativă a mortalităţii de orice cauză între terapia cu amlodipină şi cea cu clortalidonă (RR: 0,96; IÎ 95%: 0,89–1,02; p = 0,20).

Copii şi adolescenţi
Utilizare la copii şi adolescenţi (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 şi 5 mg cu placebo a arătat că ambele doze au redus semnificativ tensiunea arterială sistolică, comparativ cu administrarea de placebo. Diferenţa între cele două doze nu a fost statistic semnificativă.
Nu au fost efectuate studii privind efectele pe termen lung ale amlodipinei asupra creşterii, pubertăţii şi dezvoltării generale. De asemenea, nu a fost stabilită eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu amlodipină în copilărie în reducerea morbidităţii şi mortalităţii la vârsta adultă.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Atorvastatină

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

Distribuţie
Volumul mediu de distribuţie al atorvastatinei este de aproximativ 381 l. Atorvastatina se leagă în proporţie ≥98% de proteinele plasmatice.

Metabolizare
Atorvastatina este metabolizată de către citocromul P450 3A4, cu formare de derivaţi orto şi para-hidroxilaţi şi de diverşi produşi de beta-oxidare. Pe lângă alte căi de metabolizare, aceşti produşi sunt metabolizaţi în continuare prin glucuronoconjugare. *In vitro*, inhibarea HMG-CoA reductazei de către metaboliţii orto- şi para-hidroxilaţi este echivalentă cu cea a atorvastatinei. Aproximativ 70% din activitatea inhibitorie din circulaţie pentru HMG-CoA reductază este atribuită metaboliţilor activi.

Eliminare
Atorvastatina este eliminată în principal pe cale biliară, după metabolizarea hepatică şi/sau metabolizarea extrahepatică. Cu toate acestea, medicamentul nu pare să fie supus unui circuit enterohepatic. Timpul mediu de înjumătăţire plasmatică prin eliminare al atorvastatinei la om este de aproximativ 14 ore. Timpul de înjumătăţire plasmatică al activităţii inhibitorii a HMG-CoA reductazei este de aproximativ 20-30 de ore, din cauza contribuţiei metaboliţilor activi.
Atorvastatina este substrat al transportorilor hepatici, 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 proteina de rezistență la cancerul mamar (BCRP), care pot limita absorbția intestinală și clearance-ul biliar al atorvastatinei.

Grupe speciale de pacienţi

Vârstnici
Concentraţiile plasmatice ale atorvastatinei şi metaboliţilor săi activi sunt mai mari la subiecţii vârstnici sănătoşi, comparativ cu adulţii tinerii sănătoşi, în timp ce efectele asupra lipidelor au fost comparabile cu cele observate la pacienţii mai tineri.

Copii şi adolescenţi
Într-un studiu clinic deschis, cu o durată de 8 săptămâni, pacienţii copii şi adolescenţi (cu vârsta cuprinsă între 6 şi 17 ani) în stadiul Tanner 1 (n=15) şi în stadiul Tanner ≥2 (n=24), cu hipercolesterolemie familială heterozigotă şi cu valoarea iniţială a LDL-colesterolului ≥4 mmol/l, au fost trataţi 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 populaţional farmacocinetic al atorvastatinei. Cleareance-ul oral aparent al atorvastatinei la pacienţii copii şi adolescenţi a reieşit a fi similar cu cel observat la adulţi, prin aducerea la scară în mod alometric, în funcţie de greutatea corporală. Au fost observate descreşteri consecvente ale valorilor LDL-colesterolului şi colesterolului total, pe întreg intervalul de expunere la atorvastatină şi o-hidroxiatorvastatină.

Sex
Concentraţiile plasmatice ale atorvastatinei şi metaboliţilor săi activi sunt diferite la femei, faţă de bărbaţi (femei: concentraţia plasmatică maximă este cu aproximativ 20% mai mare şi ASC este cu aproximativ 10% mai mică). Aceste diferenţe nu au semnificaţie clinică şi nu există diferenţe clinic semnificative în ceea ce priveşte efectul asupra concentraţiei lipidelor în sânge, între bărbaţi şi femei.

Insuficienţă renală
Afecţiunile renale nu influenţează concentraţiile plasmatice sau efectele hipolipemiante ale atorvastatinei şi metaboliţilor săi activi.

Insuficienţă hepatică
Concentraţiile plasmatice ale atorvastatinei şi metaboliţilor săi activi sunt crescute semnificativ (C_{max} de aproximativ 16 ori, ASC de aproximativ 11 ori) la pacienţii 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. Pacienţii cu polimorfism al SLCO1B1 prezintă un risc de creştere 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 creştere de 2,4 ori a expunerii la atorvastatină (ASC) faţă de indivizii fără această variaţie a genotipului (c.521TT). La aceşti pacienţi este posibilă o captare hepatică a atorvastatinei modificată genetic. Posibilele consecinţe asupra eficacităţii nu sunt cunoscute.

Amlodipină

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

Distribuţie
Volumul de distribuţie 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 înjumătăţire plasmatică terminal prin eliminare este de aproximativ 35-50 de ore şi este proporţional în cazul administrării unei doze zilnice. Amlodipina este metabolizată extensiv la nivel hepatic în metaboliţi inactivi, 10% din forma nemodificată şi 60% din metaboliţi fiind excretaţi în urină.

Grupe speciale de pacienţi

Insuficienţă hepatică
Datele clinice disponibile privind administrarea amlodipinei la pacienţi cu disfuncţie hepatică sunt foarte limitate. Pacienţii cu insuficienţă hepatică au un clearance redus al amlodipinei, ceea ce determină un timp de înjumătăţire plasmatică prin eliminare mai lung şi o creştere a ASC cu aproximativ 40-60%.

Vârstnici
Timpul necesar pentru atingerea concentraţiei plasmatice maxime de amlodipină este similar cu cel obţinut la pacienţii mai tineri. La vârstnici, clearance-ul tinde să scadă, determinând o creştere a ASC şi a timpului de înjumătăţire plasmatică prin eliminare. Creşterile ASC şi ale timpului de înjumătăţire plasmatică prin eliminare la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă au fost conform aşteptărilor pentru grupa de vârstă a pacienţilor.

Copii şi adolescenţi
Un studiu populaţional privind protein-kinazele a fost efectuat la 74 copii şi adolescenţi cu hipertensiune arterială, cu vârsta cuprinsă între 1 şi 17 ani (34 pacienţi cu vârsta cuprinsă între 6 şi 12 ani şi 28 pacienţi cu vârsta cuprinsă între 13 şi 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 şi 12 ani şi la adolescenţii cu vârsta între 13 şi 17 ani, clearance-ul oral standard (Cl/F) a fost de 22,5 şi, respectiv, 27,4 l/oră la băieţi şi de 16,4 şi, 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 siguranţă

Atorvastatină

În cadrul a 4 teste efectuate *in vitro* şi într-un studiu efectuat *in vivo*, atorvastatina nu a prezentat potenţial mutagen sau clastogen. Atorvastatina nu a fost carcinogenă la şobolani, dar administrarea de doze mari la şoareci (ducând la valori ale $ASC_{0\text{-}24\ ore}$ de 6-11 ori mai mari decât cele atinse la om cu dozele maxime recomandate) au produs adenoame hepatocelulare la masculi şi 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 şobolani, iepuri şi câini, atorvastatina nu a avut niciun efect asupra fertilităţii şi nu a fost teratogenă; cu toate acestea, la şobolani şi iepuri a fost observată toxicitate fetală la doze toxice pentru mamă. Dezvoltarea puilor de şobolan a fost întârziată, iar supravieţuirea post-natală a fost redusă în cazul expunerii mamelor la doze mari de atorvastatină. La şobolani, s-a demonstrat traversarea barierei placentare. La şobolani, concentraţiile plasmatice ale atorvastatinei sunt similare cu cele din lapte. Nu se cunoaşte dacă atorvastatina sau metaboliţii săi sunt excretaţi în laptele uman.

Amlodipină

Toxicitatea asupra funcţiei de reproducere
Studiile privind toxicitatea asupra funcţiei de reproducere efectuate la şobolani şi şoareci au arătat o dată întârziată a naşterii, durată prelungită a travaliului şi supravieţuire redusă a puilor la doze de aproximativ 50 de ori mai mari faţă de doza maximă recomandată la om, exprimată în mg/kg.

Afectarea fertilităţii
La administrarea unor doze de până la 10 mg/kg şi zi (de 8 ori* mai mari faţă de doza maximă recomandată la om, de 10 mg, exprimată în mg/m^2), nu a fost observat niciun efect asupra fertilităţii şobolanilor trataţi cu amlodipină (masculi în cele 64 de zile şi femele în cele 14 zile dinaintea

împerecherii). În cadrul unui alt studiu efectuat la şobolani, în care şobolanii masculi au fost trataţi cu amlodipină besilat timp de 30 de zile, într-o doză comparabilă cu doza administrată la om, exprimată în mg/kg, au fost găsite concentraţii plasmatice reduse ale hormonului foliculostimulant şi ale testosteronului, precum şi reduceri ale densităţii spermei şi ale numărului de spermatide mature şi celule Sertoli.

Carcinogenitate, mutagenitate
Şobolanii şi şoarecii trataţi cu amlodipină, prin adăugarea în alimente, timp de 2 ani, la concentraţii calculate pentru a asigura valori zilnice ale dozei de 0,5, 1,25, şi 2,5 mg/kg şi zi nu au prezentat nicio dovadă privind carcinogenitatea. Doza cea mai mare (la şoareci similară cu, iar la şobolani cu valoare dublă* faţă de doza clinică maximă recomandată la om de 10 mg, exprimată în mg/m^2) a fost apropiată de doza maximă tolerată la şoareci, dar nu şi la şobolani.

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

*Luând în calcul un pacient cu greutatea de 50 kg

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Nucleu:
Carbonat de calciu
Celuloză microcristalină tip 102
Amidon de porumb parţial pregelatinizat
Croscarmeloză sodică
Oxid de calciu
Amidonglicolat de sodiu tip A
Hidroxipropilceluloză
Polisorbat 80
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu.

Film:
Alcool polivinilic parţial hidrolizat
Dioxid de titan (E 171)
Macrogol 4000
Talc.

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină şi umiditate.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerinţe speciale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

9047/2016/01
9048/2016/01
9049/2016/01
9050/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2011
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2025