Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Atordapin 5 mg/10 mg filmom obložene tablete
Atordapin 10 mg/10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Atordapin 5 mg/10 mg:
Jedna filmom obložena tableta sadrži 5 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata i 10 mg atorvastatina u obliku atorvastatinkalcija.

Atordapin 10 mg/10 mg:
Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg amlodipina u obliku amlodipinbesilata i 10 mg atorvastatina u obliku atorvastatinkalcija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Atordapin 5 mg/10 mg:
Filmom obložene tablete su bijele, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s ukošenim rubovima, dimenzije oko 6 mm.

Atordapin 10 mg/10 mg:
Filmom obložene tablete su plave, okrugle, bikonveksne, filmom obložene tablete s ukošenim rubovima, dimenzije oko 6 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Atordapin je indiciran za sprječavanje kardiovaskularnih događaja u bolesnika koji boluju od hipertenzije te imaju tri prateća čimbenika kardiovaskularnog rizika, normalnu do blago povišenu razinu kolesterola, bez klinički jasne koronarne bolesti srca u kojih se prikladnim smatra kombinirana primjena amlodipina i niske doze atorvastatina, u skladu s aktualnim smjernicama liječenja (vidjeti dio 5.1.).

Atordapin bi se trebao primjenjivati tek kod nedostatnog odgovora na dijetu i druge nefarmakološke mjere.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Uobičajena početna doza je 5 mg/10 mg jednom na dan.

Ako je bolesniku potrebna bolja kontrola krvnog tlaka, može se primjenjivati 10 mg/10 mg jednom na dan.

H A L M E D
13 - 12 - 2024
O D O B R E N O

Atordapin se može primjenjivati sam ili u kombinaciji s antihipertenzivnim lijekovima, no ne smije se primjenjivati u kombinaciji s drugim blokatorom kalcijevih kanala kao ni s drugim statinom.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Bolesnici s oštećenom jetrenom funkcijom
Atordapin je kontraindiciran u bolesnika s aktivnom bolešću jetre (vidjeti dio 4.3.).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost amlodipina/atorvastatina nisu utvrđene u djece i adolescenata. Stoga nije preporučena primjena Atordapina u ovim skupinama.

Stariji bolesnici
Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2.).

Istodobna primjena s drugim lijekovima
Ako se primjenjuje istodobno s ciklosporinom, doza atorvastatina ne smije biti veća od 10 mg (vidjeti dio 4.5.).

U bolesnika koji istodobno s atorvastatinom uzimaju elbasvir/grazoprevir, antivirusne lijekove protiv hepatitisa C, ili letermovir za profilaksu kod citomegalovirusnih infekcija, doza atorvastatina ne smije premašiti 20 mg na dan (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Primjena atorvastatina se ne preporučuje u bolesnika koji uzimaju letermovir istodobno sa ciklosporinom (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.).

Način primjene
Atordapin se primjenjuje peroralno. Lijek se može primjenjivati u bilo koje doba dana, sa ili bez hrane.

4.3. Kontraindikacije

Atordapin je kontraindiciran u bolesnika:
- koji su preosjetljivi na dihidropiridine*, djelatne tvari ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- koji imaju aktivnu bolest jetre ili nerazjašnjeno trajno povećanje serumskih transaminaza koje premašuju vrijednosti 3 puta veće od gornje granice normale
- tijekom trudnoće, dojenja i u žena koje mogu ostati trudne, a ne koriste odgovarajuću kontracepciju (vidjeti dio 4.6.)
- koji se istodobno liječe itrakonazolom, ketokonazolom i telitromicinom (vidjeti dio 4.5.)
- koji imaju tešku hipotenziju
- koji su u stanju šoka (uključujući kardiogeni šok)
- koji imaju opstrukciju izlaznog dijela lijeve klijetke (npr. visoki stupanj stenoze aorte)
- koji imaju hemodinamički nestabilno zatajivanje srca nakon akutnog infarkta miokarda
- koji se liječe glekaprevirom/pibrentasvirom, antivirusnim lijekovima protiv hepatitisa C

*amlodipin je dihidropiridinski blokator kalcijevih kanala

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Zatajenje srca
Bolesnike sa zatajenjem srca treba liječiti s oprezom. U dugotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju u bolesnika s teškim zatajenjem srca (NYHA klase III i IV) zabilježena incidencija plućnih edema bila je viša u skupini koja je primala amlodipin nego u skupini koja je primala placebo (vidjeti

HALMED
13 - 12 - 2024
ODOBRENO

dio 5.1.). Blokatore kalcijevih kanala, uključujući amlodipin, treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, s obzirom na to da mogu povećati rizik za buduće kardiovaskularne događaje i mortalitet.

Učinci na jetru
Pretrage jetrene funkcije trebaju se obaviti prije početka liječenja, periodički nakon početka liječenja, kao i u bolesnika u kojih se razviju znakovi ili simptomi koji ukazuju na oštećenje jetre. U slučaju povećane razine transaminaza, potrebno je praćenje sve dok se vrijednosti ne vrate u granice normale.

Ako povećanje vrijednosti ALT-a ili AST-a, koje premašuje vrijednosti 3 puta veće od gornje granice normale (GGN) perzistira, liječenje se mora prekinuti.

U bolesnika s poremećenom funkcijom jetre, produljeno je vrijeme poluživota amlodipina te su veće AUC vrijednosti; preporuke o doziranju nisu utvrđene. Liječenje amlodipinom stoga treba započeti najnižom dozom te uz oprez i na početku liječenja i nakon povećanja doze.

Zbog djelatne tvari atorvastatina, Atordapin se mora oprezno primjenjivati u bolesnika koji konzumiraju značajne količine alkohola, u bolesnika s oštećenjem jetre i/ili onih koji imaju bolest jetre u anamnezi.

Učinci na poprečno-prugaste mišiće
Kao i ostali inhibitori HMG-KoA reduktaze, atorvastatin može djelovati na poprečno prugaste mišiće te uzrokovati mijalgiju, miozitis i miopatiju koji rijetko mogu uznapredovati do rabdomiolize, koju karakterizira značajno povišena razina kreatin fosfokinaze, CPK (> 10 puta viša od GGN), mioglobinemija i mioglobinurija, što može dovesti do zatajenja bubrega te u rijetkim slučajevima biti smrtonosno.

Redovita kontrola razina CPK ili ostalih mišićnih enzima ne preporučuje se u asimptomatskih bolesnika koji se liječe statinom. Ipak, preporučuje se praćenje razine CPK prije početka svakog liječenja statinima te za vrijeme liječenja u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za razvoj rabdomiolize i u onih s mišićnim simptomima koje mogu razviti i tijekom liječenja (vidjeti niže).

Tijekom ili nakon liječenja nekim statinima vrlo rijetko je prijavljena imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (IMNM). IMNM je klinički karakterizirana perzistentnom slabošću proksimalnih mišića te povišenim razinama kreatin kinaze u serumu koje se ne povlače unatoč prekidu liječenja statinom, pozitivnim protutijelom na HMG CoA reduktazu i poboljšanjem uz imunosupresivne lijekove.

Prije liječenja
Atordapin se mora propisati s oprezom u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za razvoj rabdomiolize. Razinu kreatin fosfokinaze (CPK) treba izmjeriti prije početka liječenja statinom u sljedećim situacijama:
- oštećena bubrežna funkcija
- hipotireoidizam
- osobna ili obiteljska anamneza nasljednih mišićnih poremećaja
- prethodna mišićna toksičnost izazvana statinom ili fibratom
- prethodna bolest jetre i/ili kad se konzumiraju značajne količine alkohola
- u starijih (dob >70 godina) treba razmotriti potrebu tih mjera u skladu s rizičnim faktorima za nastanak rabdomiolize
- u slučajevima kada može doći do povećanja koncentracije u plazmi, npr. kod interakcija (vidjeti dio 4.5.) i posebnih populacija, uključujući genetske subpopulacije (vidjeti dio 5.2.)

U ovim se situacijama mora uzeti u obzir rizik liječenja u odnosu na moguću korist te je preporučeno kliničko praćenje.

Ako su razine CPK znatno povišene (> 5 puta GGN) prije početka liječenja, liječenje se ne smije

HALMED
13 - 12 - 2024
ODOBRENO

započinjati.

Mjerenje kreatin fosfokinaze
Kreatin fosfokinaza (CPK) se, zbog otežanog tumačenja nalaza, ne smije mjeriti nakon naporne vježbe ili u prisutnosti bilo kakvog vjerojatnog alternativnog uzroka povećanja CPK. Ako su prije početka liječenja razine CPK značajno povišene (> 5 puta GGN), razine treba sustavno ponovo izmjeriti u roku od 5 do 7 dana kako bi se potvrdili rezultati.

Za vrijeme liječenja
- Od bolesnika se mora zatražiti da odmah prijave pojavu bilo kakve neobjašnjive boli u mišićima, grčeve ili slabost mišića, posebno ako ih prati opće loše stanje ili vrućica.
- Ako se takvi simptomi pojave za vrijeme liječenja Atordapinom, potrebno je odrediti razinu CPK. Ako se izmjerene razine pokažu značajno povišene (> 5 puta GGN), liječenje se mora prekinuti.
- Ako su mišićni simptomi teški te uzrokuju dnevnu nelagodu, čak i ako su razine CPK povišene ≤ 5 puta GGN, mora se razmotriti prekid liječenja.
- Ako simptomi nestanu te se razine CPK vrate na normalu, tada se može razmotriti ponovno liječenje Atordapinom, uz pomno praćenje.
- Treba prekinuti primjenu lijeka Atordapin kod klinički značajnog povećanja razine CK (> 10x UNL) ili u slučaju dijagnosticirane ili suspektne rabdomiolize.

Amlodipin nema učinka na laboratorijske parametre.

Istodobno liječenje s drugim lijekovima
Kao i kod drugih lijekova iz skupine statina, rizik rabdomiolize povećava se kada se Atordapin primjenjuje istodobno s određenim lijekovima koji mogu povisiti plazmatske koncentracije atorvastatina, poput jakih inhibitora CYP3A4 ili transportnih proteina (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delaviridin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, letermovir i inhibitori HIV proteaze, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir itd.).

Rizik od miopatije može se također povećati istodobnim uzimanjem gemfibrozila ili drugih derivata fibratne kiseline, antivirusnih lijekova za liječenje hepatitisa C (HCV) (boceprevira, telaprevira, elbasvira/grazoprevira, ledipasvira/sofosbuvira), eritromicina, niacina, ezetimiba i kolhicina. Ako je moguće, treba razmotriti alternativne (neinterakcijske) metode liječenja umjesto ovih lijekova.

U slučajevima gdje je neophodna istodobna primjena ovih lijekova s lijekom Atordapin, trebaju se pažljivo razmotriti koristi i rizici istodobne terapije te se preporučuje odgovarajući klinički nadzor tih bolesnika (vidjeti dio 4.5.).

Atordapin se ne smije primjenjivati istodobno sa sistemskim formulacijama fusidatne kiseline ili unutar 7 dana od prestanka liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika u kojih se primjena sistemske fuisidatne kiseline smatra nužnom, potrebno je prekinuti liječenje statinima za vrijeme cijelog trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. U bolesnika koji su primali fusidatnu kiselinu u kombinaciji sa statinima prijavljena je rabdomioliza (uključujući nekoliko smrtnih slučajeva) (vidjeti dio 4.5.). Potrebno je savjetovati bolesnika da odmah potraži savjet liječnika ako se pojave bilo kakvi simptomi slabosti, boli ili osjetljivosti u mišićima.

Terapija statinima se može ponovno uvesti sedam dana nakon zadnje doze fusidatne kiseline.

U iznimnim okolnostima, kada je potrebna produžena primjena sistemske fusidatne kiseline, primjerice za liječenje teških infekcija, istodobna primjena Atordapina i fusidatne kiseline može doći u obzir samo u pojedinačnim slučajevima i to pod pažljivim liječničkim nadzorom.

Miastenija gravis
U nekoliko je slučajeva zabilježeno da statini induciraju *de novo* ili pogoršavaju već postojeću

HALMED
13 - 12 - 2024
ODOBRENO

miasteniju gravis ili okularnu miasteniju (vidjeti dio 4.8.). Primjenu lijeka Atordapin potrebno je prekinuti u slučaju pogoršanja simptoma. Zabilježeno je ponovno pojavljivanje kada je isti ili neki drugi statin (ponovno) primijenjen.

Prevencija moždanog udara agresivnim smanjivanjem razina kolesterola (engl. *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*, SPARCL)
U *post-hoc* analizi podtipova moždanog udara u bolesnika bez koronarne bolesti srca koji su nedavno imali moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA), incidencija hemoragijskog moždanog udara bila je veća u bolesnika koji su počeli uzimati atorvastatin u dozi od 80 mg nego u skupini koja je primala placebo. Povećan rizik zabilježen je osobito u bolesnika koji su pri uključenju u ispitivanje već imali hemoragijski ili lakunarni moždani udar. Za bolesnike s prethodnim hemoragijskim ili lakunarnim moždanim udarom nije siguran omjer koristi i rizika primjene atorvastatina u dozi od 80 mg i prije početka liječenja treba pažljivo razmotriti potencijalni rizik od hemoragijskog moždanog udara (vidjeti dio 5.1.).

Intersticijska bolest pluća
Kod primjene nekih statina, naročito kod dugotrajnog liječenja, zabilježeni su sporadični slučajevi intersticijske bolesti pluća (vidjeti dio 4.8.). Simptomi mogu obuhvaćati dispneju, neproduktivni kašalj i pogoršanje općeg stanja (umor, gubitak tjelesne mase i vrućicu). Ako se sumnja da je bolesnik razvio intersticijsku bolest pluća, liječenje statinom mora se prekinuti.

Dijabetes melitus
Neki pokazatelji upućuju na to da statini, kao skupina, povisuju glukozu u krvi te u nekih bolesnika s visokim rizikom od razvoja dijabetesa mogu izazvati razinu hiperglikemije koja zahtjeva formalnu kontrolu dijabetesa. Međutim, smanjeni vaskularni rizik zbog primjene statina prevladava ovaj rizik i stoga ne smije biti razlog prestanka terapije statinima. Potreban je klinički i biokemijski nadzor bolesnika s povišenim rizikom (glukoza natašte 5,6 do 6,9 mmol/L, BMI>30 kg/m^2, povišeni trigliceridi, hipertenzija), sukladno nacionalnim smjernicama.

Natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije vezane uz kombinaciju
Podaci iz studije u kojoj su se ispitivale interakcije između oba lijeka (djelatnih tvari), u kojoj je primjenjivano 10 mg amlodipina i 80 mg atorvastatina u zdravih ispitanika, ukazuju na to da se farmakokinetika amlodipina ne mijenja pri istodobnoj primjeni lijekova. Nije primijećen utjecaj amlodipina na C_{max} atorvastatina, ali se AUC (površina ispod krivulje) atorvastatina povećala za 18% ($IC_{90\%}$ [109-127%]) u prisutnosti amlodipina.

Nisu provedena ispitivanja interakcija amlodipina/atorvastatina i ostalih lijekova, iako su provedena ispitivanja s pojedinačnim sastojcima amlodipinom i atorvastatinom kako je opisano niže.

Interakcije vezane uz amlodipin

Kombinacija koja se ne preporučuje
Dantrolen (infuzija): u životinja su uočavani slučajevi smrtonosne ventrikularne fibrilacije i kardiovaskularnog kolapsa povezanih s hiperkalemijom, kada su verapamil i dantrolen primijenjeni intravenskim putem. Zbog rizika od hiperkalemije, preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu blokatora kalcijevih kanala, kao što je amlodipin, u bolesnika u kojih postoji sumnja na malignu hipertermiju i u liječenju maligne hipertermije.

Uz ekstrapolacije, kombinaciju amlodipina i dantrolena treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4.).

HALMED
13 - 12 - 2024
ODOBRENO

Kombinacije koje zahtijevaju oprez
Baklofen: povećan antihipertenzivni učinak. Praćenje arterijskog tlaka i prilagodba doze antihipertenzivnog lijeka, ako je to potrebno.

Inhibitori CYP3A4: Istodobna primjena amlodipina s jakim ili umjereno jakim CYP3A4 inhibitorima (inhibitori proteaze, azolni antifungici, makrolidi poput eritromicina ili klaritromicina, verapamil ili diltiazem) mogu dovesti do značajnog povećanja izloženosti amlodipinu što dovodi do povećanog rizika od hipotenzije. Klinička translacija ovih farmakokinetičkih promjena može biti izraženija u starijih osoba. Može biti potrebno kliničko praćenje i prilagodba doze.

Induktori CYP3A4: Pri istodobnoj primjeni poznatih induktora CYP3A4, koncentracija amlodipina u plazmi može se razlikovati. Stoga je potrebno pratiti krvni tlak i razmotriti reguliranje doze tijekom i nakon istodobnog liječenja, osobito s jakim induktorima CYP3A4 (npr. rifampicin, *Hypericum perforatum*).

Ne preporučuje se primjena amlodipina s grejpom ili sokom od grejpa jer u nekih bolesnika može doći do povećanja bioraspoloživosti, što dovodi do povećanog učinka snižavanja krvnog tlaka.

Djelovanje amlodipina na druge lijekove
Djelovanje amlodipina na snižavanje krvnog tlaka zbraja se s djelovanjem ostalih lijekova s antihipertenzivnim djelovanjem.

Takrolimus: postoji rizik od povišene razine takrolimusa u krvi kada se primjenjuje zajedno s amlodipinom, ali farmakokinetički mehanizam ove interakcije nije u potpunosti razjašnjen. Kako bi se izbjegla toksičnost takrolimusa, kod istodobne primjene s amlodipinom potrebno je pratiti razine takrolimusa u krvi i prema potrebi prilagoditi dozu takrolimusa.

Ciklosporin: Nisu provedena ispitivanja interakcije ciklosporina i amlodipina u zdravih dobrovoljaca ili drugim skupinama osim u bolesnika s transplantacijom bubrega u kojih je opaženo varijabilno povećanje najniže koncentracije (prosječno 0%-40%) ciklosporina. Potrebno je razmotriti praćenje razina ciklosporina u bolesnika s transplantacijom bubrega koji primaju amlodipin te po potrebi smanjiti dozu ciklosporina.

Inhibitori ciljne molekule rapamicina u sisavaca (engl. *mammalian/mechanistic target of rapamycin, mTOR*)
Inhibitori mTOR-a, kao što su sirolimus, temsirolimus i everolimus, supstrati su CYP3A. Amlodipin je slab inhibitor CYP3A. Uz istodobnu primjenu inhibitora mTOR-a amlodipin može povećati izloženost inhibitorima mTOR-a.

U kliničkim ispitivanjima interakcija, amlodipin nije utjecao na farmakokinetiku atorvastatina, digoksina ili varfarina.

Kombinacije o kojima treba voditi računa
Alfa-1 blokatori u urologiji (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulozin, terazosin): povećanje hipotenzivnog učinka. Rizik od teške ortostatske hipotenzije.

Amifostin: povećanje hipotenzivnog učinka uz posljedične nuspojave.

Imipraminski antidepresivi, neuroleptici: antihipertenzivni učinak i povećanje rizika od ortostatske hipotenzije (aditivni učinak).

Beta blokatori kod zatajivanja srca (bisoprolol, karvedilol, metoprolol): rizik hipotenzije i zatajenja srca u bolesnika s latentnim ili nekontroliranim srčanim zatajenjem (*in vitro* negativni inotropni učinak dihidropiridina varira ovisno o lijekovima koji mogu doprinijeti negativnom inotropnom učinku beta blokatora). Liječenje beta blokatorima može umanjiti pokretanje refleksne simpatičke reakcije u slučaju prekomjernih hemodinamičkih posljedica.

HALMED
13 - 12 - 2024
ODOBRENO

Kortikosteroid, tetrakozaktid: smanjenje antihipertenzivnog učinka (kortikosteroidni učinak zadržavanja vode i natrija).

Ostali antihipertenzivni lijekovi: istodobna primjena amlodipina s drugim antihipertenzivnim lijekom (beta blokator, blokator angiotenzina II, diuretik, ACE-inhibitor) može povećati hipotenzivni učinak amlodipina. Liječenje trinitratom, nitratima ili drugim vazodilatatorima mora se pažljivo razmotriti.

Sildenafil: u ispitanika s esencijalnom hipertenzijom, jedna doza od 100 mg sildenafila nije imala učinak na farmakokinetičke parametre amlodipina. Kada su amlodipin i sildenafil bili primjenjivani u kombinaciji, svaki je lijek neovisno pokazivao vlastiti učinak na smanjenje krvnog tlaka.

U ispitivanjima interakcija pokazano je također kako cimetidin, atorvastatin, aluminijeve/magnezijeve soli i digoksin nisu imali učinak na farmakokinetiku amlodipina.

Učinak istodobne primjene lijekova na atorvastatin

Atorvastatin se metabolizira putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4) i supstrat je jetrenih transportera, polipeptida za prijenos organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina supstrati su OATP1B1. Atorvastatin je također prepoznat kao supstrat efluksnih transportnih proteina P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), što može ograničiti crijevnu apsorpciju i klirens atorvastatina putem žuči (vidjeti dio 5.2.). Istodobna primjena lijekova koji inhibiraju CYP3A4 ili transportne proteine može dovesti do povećanja koncentracije atorvastatina u plazmi i povećanog rizika od miopatije. Rizik se može povećati i pri istodobnoj primjeni atorvastatina i drugih lijekova koji mogu izazvati miopatiju, poput derivata fibratne kiseline i ezetimiba (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.).

Inhibitori CYP3A4
Pokazalo se da jaki inhibitori CYP3A4 dovode do izrazitog povećanja koncentracije atorvastatina (vidjeti Tablicu 1 i specifične informacije u nastavku). Istodobnu primjenu snažnih inhibitora CYP3A4 (npr. ciklosporina, telitromicina, klaritromicina, delavirdina, stiripentola, ketokonazola, vorikonazola, itrakonazola, posakonazola), nekih antivirusnih lijekova koji se koriste u liječenju HCV-a (npr. elbasvir/grazoprevir) i inhibitora HIV proteaze, uključujući ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir itd.) treba izbjegavati kad god je to moguće. U slučajevima kada se istodobna primjena ovih lijekova s atorvastatinom ne može izbjeći, potrebno je razmotriti smanjenje početne i najviše doze atorvastatina te se preporučuje odgovarajući klinički nadzor bolesnika (vidjeti Tablicu 1).

Umjereno jaki inhibitori CYP3A4: (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil i flukonazol) mogu povisiti koncentracije atorvastatina u plazmi (vidjeti Tablicu 1). Pri istodobnoj primjeni eritromicina i statina primijećen je porast rizika od razvoja miopatije. Ispitivanja interakcija amiodarona ili verapamila na atorvastatin, kako bi se procijenio učinak, nisu provedena. Poznato je da i amiodaron i verapamil inhibiraju aktivnost CYP3A4 te njihova istodobna primjena s atorvastatinom može dovesti do povećane ekspozicije atorvastatinu. Stoga pri istodobnoj primjeni atorvastatina i umjereno snažnih inhibitora CYP3A4 valja razmotriti mogućnost primjene niže najviše doze atorvastatina, a bolesnika se preporučuje odgovarajuće klinički pratiti. Odgovarajuće kliničko praćenje svakako se preporučuje nakon uvođenja ili prilagođavanja doze inhibitora.

Induktori CYP3A4
Istodobna primjena atorvastatina i induktora citokroma P4503A (npr. efavirenza, rifampicina, gospine trave) može dovesti do sniženja koncentracija atorvastatina u plazmi različitoga stupnja. Zbog dvojnoga mehanizma interakcija do kojeg dolazi u kombinaciji s rifampicinom (indukcija citokroma P450 3A i inhibicija transportne bjelančevine OATP1 B1 odgovorne za ulazak lijeka u hepatocite), preporučuje se istodobni početak primjene atorvastatina i rifampicina jer je odgođena primjena atorvastatina nakon primjene rifampicina povezana sa značajnim sniženjem koncentracija atorvastatina u plazmi. Učinak rifampicina na koncentracije atorvastatina u hepatocitima nije poznat

HALMED
13 - 12 - 2024
ODOBRENO

te, ako istodobnu terapijsku primjenu nije moguće izbjeći, bolesnika valja pomno pratiti kako bi se pratila djelotvornost liječenja.

Inhibitori transportnih proteina
Inhibitori transportnih proteina mogu povećati sistemsku izloženost atorvastatinu. Ciklosporin i letermovir su inhibitori transportnih proteina koji sudjeluju u raspoređivanju atorvastatina, tj. transportera OATP1B1/1B3, P-gp i BCRP, te dovode do povećane sistemske izloženosti atorvastatinu (vidjeti Tablicu 1). Učinak inhibicije transportnih proteina odgovornih za unos u jetru na izloženost atorvastatinu u hepatocitima nije poznat. Ako istodobnu terapijsku primjenu nije moguće izbjeći, dozu atorvastatina potrebno je sniziti, a klinički pratiti djelotvornost liječenja (vidjeti Tablicu 1).

Primjena atorvastatina se ne preporučuje u bolesnika koji uzimaju letermovir istodobno sa ciklosporinom (vidjeti dio 4.4.).

Gemfibrozil/derivati fibrične kiseline
Monoterapija fibratima ponekad je povezana s događajima vezanim uz mišićni sustav, uključujući rabdomiolizu. Pri istodobnoj primjeni derivata fibratne kiseline i atorvastatina, rizik ovih nuspojava može biti povišen. Ako istodobnu primjenu nije moguće izbjeći, valja primijeniti najnižu dozu atorvastatina koja će postići terapijski cilj, a bolesnike primjereno pratiti (vidjeti dio 4.4.).

Ezetimib
Monoterapija ezetimibom povezana je s događajima vezanim uz mišićni sustav, uključujući rabdomiolizu. Stoga pri istodobnoj primjeni ezetimiba i atorvastatina rizik ovih događaja može biti povišen. Bolesnike liječene kombinacijom navedenih lijekova potrebno je primjereno klinički pratiti.

Kolestipol
Pri istodobnoj primjeni kolestipola i atorvastatina, koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi bile su snižene (omjer koncentracije atorvastatina: 0,74). Međutim, pri istodobnoj primjeni atorvastatina i kolestipola hipolipemički učinci bili su izraženiji negoli pri monoterapiji svakim od navedenih lijekova.

Fusidatna kiselina
Rizik od miopatije, uključujući rabdomiolizu, može se povećati istodobnom primjenom sistemske fusidatne kiseline sa statinima. Mehanizam te interakcije (bilo da je farmakodinamički ili farmakokinetički ili oboje) još uvijek nije poznat. Zabilježeni su slučajevi rabdomiolize (uključujući nekoliko smrtnih slučajeva) u bolesnika koji su primali ovu kombinaciju.

Ako je potrebno liječenje sistemskom fusidatnom kiselinom, liječenje atorvastatinom mora se prekinuti za vrijeme trajanja liječenja fusidatnom kiselinom. Vidjeti također dio 4.4.

Kolhicin
Premda ispitivanja interakcije atorvastatina i kolhicina nisu provedena, zabilježeni su slučajevi miopatije za vrijeme istodobne primjene atorvastatina i kolhicina. Stoga je nužan oprez prilikom propisivanja atorvastatina s kolhicinom.

Učinak atorvastatina na istodobno primijenjene lijekove

Digoksin
Pri opetovanoj primjeni digoksina u kombinaciji s 10 mg atorvastatina, koncentracije digoksina u stanju dinamičke ravnoteže bile su blago povišene. Bolesnike koji uz atorvastatin uzimaju i digoksin valja primjereno pratiti.

Oralni kontraceptivi
Pri istodobnoj primjeni atorvastatina i oralnih kontraceptiva dolazi do porasta koncentracija noretindrona i etinil estradiola u plazmi.

HALMED
13 - 12 - 2024
ODOBRENO

Varfarin
U kliničkom ispitivanju provedenom u bolesnika dugoročno liječenih varfarinom, istodobna primjena atorvastatina od 80 mg na dan prouzročila je malo smanjenje protrombinskoga vremena (za oko 1,7 sekundi). Ovo je uočeno u prva 4 dana kombiniranoga liječenja, a normalizacija protrombinskoga vremena uslijedila je unutar 15 dana liječenja atorvastatinom. lako su izvješća o klinički značajnim antikoagulacijskim interakcijama vrlo rijetka, u bolesnika koji uzimaju kumarinske antikoagulanse potrebno je odrediti protrombinsko vrijeme prije početka i dovoljno često u ranoj fazi liječenja atorvastatinom, kako bi se dokazalo da se protrombinsko vrijeme nije značajno promijenilo. Kada se dokaže stabilno protrombinsko vrijeme, dalje ga se može kontrolirati u vremenskim intervalima koji se inače preporučuju u bolesnika koji uzimaju kumarinske antikoagulanse. Ako se dozu atorvastatina promijeni ili se liječenje prekine, ovaj postupak kontrole protrombinskoga vremena valja ponoviti. U bolesnika koji ne uzimaju antikoagulanse, liječenje atorvastatinom nije bilo povezano s pojavom krvarenja ili promjenama protrombinskoga vremena.

Tablica 1: Učinak istodobne primjene drugih lijekova na farmakokinetiku atorvastatina

Istodobno primijenjen lijek i režim doziranja	Atorvastatin		
	Doza (mg)	Omjer AUC-a[&]	Klinička preporuka[#]
Glekaprevir 400 mg jednom dnevno/ Pibrentasvir 120 mg jednom dnevno, 7 dana	10 mg jednom dnevno tijekom 7 dana	8,3	Kontraindicirana je istodobna primjena s lijekovima koji sadrže glekaprevir ili pibrentasvir (vidjeti dio 4.3.).
Tipranavir 500 mg dvaput dnevno/ Ritonavir 200 mg dvaput dnevno, 8 dana (14. do 21. dan)	1. dan 40 mg, 20. dan 10 mg	9,4	U slučajevima kada je istodobna primjena s atorvastatinom nužna, doza atorvastatina ne smije prijeći 10 mg na dan. Ove se bolesnike preporučuje klinički pratiti.
Telaprevir 750 mg svakih 8 sati, 10 dana	20 mg, jednokratna doza	7,9	
Ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stabilna doza	10 mg jednom dnevno kroz 28 dana	8,7	
Lopinavir 400 mg dvaput dnevno/ Ritonavir 100 mg dvaput dnevno, 14 dana	20 mg jednom dnevno kroz 4 dana	5,9	Nema posebne preporuke. Atordapin sadrži 10 mg atorvastatina.
Klaritromicin 500 mg dvaput dnevno, 9 dana	80 mg jednom dnevno kroz 8 dana	4,5	
Sakvinavir 400 mg dvaput dnevno/ Ritonavir (od 5.-7. dana 300 mg dvaput dnevno, 8. dana doza se povisi na 400 mg dvaput dnevno), od 4.-18. dana, 30 minuta nakon uzimanja atorvastatina	40 mg jednom dnevno kroz 4 dana	3,9	Nema posebne preporuke. Atordapin sadrži 10 mg atorvastatina.
Darunavir 300 mg dvaput dnevno/Ritonavir 100 mg dvaput dnevno, 9 dana	10 mg jednom dnevno kroz 4 dana	3,4	
Itrakonazol 200 mg jednom dnevno, 4 dana	jednokratna doza od 40 mg	3,3	
Fosamprenavir 700 mg	10 mg jednom	2,5	

H A L M E D
13 - 12 - 2024
O D O B R E N O

dvaput dnevno/Ritonavir 100 mg dvaput dnevno, 14 dana	dnevno kroz 4 dana		
Fosamprenavir 1400 mg dvaput dnevno, 14 dana	10 mg jednom dnevno kroz 4 dana	2,3	
Elbasvir 50 mg jednom dnevno/ Grazoprevir 200 mg jednom dnevno, 13 dana	10 mg, jednokratna doza	1,95	Doza atorvastatina ne smije premašiti dnevnu dozu od 20 mg tijekom istodobne primjene s lijekovima koji sadrže elbasvir ili grazoprevir.
Letermovir 480 mg jednom dnevno, 10 dana	20 mg, jednokratna doza	3,29	Doza atorvastatina ne smije premašiti dnevnu dozu od 20 mg tijekom istodobne primjene s lijekovima koji sadrže letermovir.
Nelfinavir 1250 mg dvaput dnevno, 14 dana	10 mg jednom dnevno kroz 28 dana	1,74	Nema posebne preporuke.
Sok od grejpa, 240 mL jednom dnevno*	40 mg, jednokratna doza	1,37	Ne preporučuje se konzumacija velikih količina soka od grejpa tijekom liječenja atrovastatinom.
Diltiazem 240 mg jednom dnevno, 28 dana	40 mg, jednokratna doza	1,51	Nakon uvođenja ili prilagodbe doze diltiazema, ove bolesnike preporučuje se odgovarajuće klinički pratiti.
Eritromicin 500 mg četiri puta dnevno, 7 dana	10 mg, jednokratna doza	1,33	Preporučuje se kliničko praćenje ovih bolesnika.
Cimetidin 300 mg četiri puta dnevno, 2 tjedna	10 mg jednom dnevno kroz 2 tjedna	1,00	Nema posebne preporuke.
Kolestipol 10 g dvaput dnevno, 24 tjedna	40 mg jednom dnevno kroz 8 tjedana	N/A	Nema posebne preporuke.
Antacidna suspenzija magnezijeva i aluminijeva hidroksida, 30 mL četiri puta dnevno, 2 tjedna	10 mg jednom dnevno kroz 15 dana	0,66	Nema posebne preporuke.
Efavirenz 600 mg jednom dnevno, 14 dana	10 mg kroz 3 dana	0,59	Nema posebne preporuke.
Rifampicin 600 mg jednom dnevno, 7 dana (primijenjen istodobno s atrovastatinom)	40 mg jednokratna doza	1,12	Ako je neizbježna, istodobna primjena atorvastatina i rifampicina može se preporučiti, uz uvjet kliničkog praćenja bolesnika.
Rifampicin 600 mg jednom dnevno, 5 dana (odvojene doze)	40 mg jednokratna doza	0,20	
Gemfibrozil 600 mg dvaput dnevno, 7 dana	40 mg jednokratna doza	1,35	Preporučuje se kliničko praćenje ovih bolesnika.
Fenofibrat 160 mg jednom dnevno, 7 dana	40 mg jednokratna doza	1,03	Preporučuje se kliničko praćenje ovih bolesnika.

H A L M E D
13 - 12 - 2024
O D O B R E N O

Boceprevir 800 mg tri puta na dan, 7 dana	40 mg jednokratna doza	2,3	Preporučuje se niža početna doza i kliničko praćenje ovih bolesnika. Doza atorvastatina ne smije premašiti dnevnu dozu od 20 mg tijekom istodobne primjene s boceprevirom.

[&] Predstavlja omjer liječenja (uz atorvastatin istodobno primijenjeni lijek naprama samog atorvastatina).
[#] Podatke o kliničkom značaju vidjeti u dijelovima 4.4. i 4.5.
* Sadrži jednu ili više tvari koje inhibiraju CYP3A4 te u plazmi može povisiti koncentracije lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A4. Konzumacija jedne čaše (240 mL) soka od grejpa dovela je do smanjenja površine ispod krivulje aktivnoga ortohidroksi metabolita od 20,4%, (engl. *Area under Curve*, AUC*)*. Konzumacija velikih količina soka od grejpa (preko 1,2 L dnevno kroz 5 dana) povećala je AUC atorvastatina 2,5 puta te AUC djelatnih tvari (atorvastatina i metabolita).

Tablica 2: Učinak atorvastatina na farmakokinetiku istodobno primijenjenih lijekova

Atorvastatin i režim doziranja	Istodobno primijenjeni lijek		
	Lijek/Doza (mg)	Omjer AUC-a[&]	Klinička preporuka
80 mg jednom dnevno kroz 10 dana	Digoksin 0,25 mg jednom dnevno, 20 dana	1,15	Bolesnike koji uzimaju digoksin valja odgovarajuće pratiti.
40 mg jednom dnevno kroz 22 dana	Oralni kontraceptiv jednom dnevno, 2 mjeseca - noretindron 1 mg - etinil estradiol 35 µg	 1,28 1,19	Nema posebne preporuke.
80 mg jednom dnevno kroz 15 dana	* Fenazon, 600 mg jednokratna doza	1,03	Nema posebne preporuke.
10 mg, jednokratna doza	Tipranavir 500 mg dvaput dnevno/ritonavir 200 mg dvaput dnevno, 7 dana	1,08	Nema posebne preporuke.
10 mg, jednom dnevno kroz 4 dana	Fosamprenavir 1400 mg dvaput dnevno, 14 dana	0,73	Nema posebne preporuke.
10 mg jednom dnevno kroz 4 dana	Fosamprenavir 700 mg dvaput dnevno/ritonavir 100 mg dvaput dnevno, 14 dana	0,99	Nema posebne preporuke.

[&] Predstavlja omjer liječenja (uz atorvastatin istodobno primijenjeni lijek naspram samog atorvastatina).
* Istodobna višekratna primjena atorvastatina i fenazona imala je malen učinak na klirens fenazona ili se taj učinak uopće nije mogao detektirati.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Atordapin je kontraindiciran u trudnoći i za vrijeme dojenja.

Žene reproduktivne dobi
Žene u reproduktivnoj dobi moraju primjenjivati odgovarajuće mjere kontracepcije tijekom liječenja (vidjeti dio 4.3).

Trudnoća
Sigurnost u trudnica nije utvrđena. U trudnica nisu provedena kontrolirana klinička istraživanja s atorvastatinom. Nakon intrauterine izloženosti inhibitorima reduktaze HMG-KoA, rijetko su

HALMED
13 - 12 - 2024
ODOBRENO

prijavljene kongenitalne anomalije. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost lijeka (vidjeti dio 5.3.).

Kod primjene atorvastatina u trudnica, u fetusa se može sniziti razina mevalonata, prekursora biosinteze kolesterola. Ateroskleroza je kronični proces te će prekid primjene hipolipemika tijekom trudnoće imati mali utjecaj na dugoročni rizik povezan s primarnom hiperkolesterolemijom.

Iz tih razloga Atordapin se ne smije primjenjivati trudnicama, ženama koje pokušavaju zanijeti ili ženama koje misle da su trudne. Liječenje lijekom Atordapin treba prekinuti tijekom trudnoće, odnosno dok se ne utvrdi da žena nije trudna (vidjeti dio 4.3.).

U slučaju da se za vrijeme liječenja Atordapinom utvrdi trudnoća, odmah se mora prestati s primjenom lijeka.

Dojenje
Amlodipin se izlučuje u mlijeko liječenih žena. Procijenjen je udio majčine doze koju primi dojenče i njegov interkvartilni raspon iznosio je od 3 do 7%, uz maksimum od 15%. Učinak amlodipina na dojenčad nije poznat. Nije poznato izlučuju li se atorvastatin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. U štakora, koncentracije atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u plazmi slične su onima u mlijeku (vidjeti dio 5.3.). Zbog mogućnosti razvoja ozbiljnih nuspojava, žene koje uzimaju Atordapin ne smiju dojiti (vidjeti dio 4.3.). Tijekom dojenja kontraindicirana je primjena atorvastatina (vidjeti dio 4.3.).

Plodnost
U ispitivanjima provedenim na životinjama, atorvastatin nije imao utjecaja na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3.).

U nekih bolesnika liječenih blokatorima kalcijevih kanala prijavljene su reverzibilne biokemijske promjene u glavi spermatozoida. Klinički podaci su nedovoljni za utvrđivanje mogućeg utjecaja amlodipina na plodnost. U jednom ispitivanju na štakorima, zabilježeni su neželjeni učinci na mušku plodnost (vidjeti dio 5.3.).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije provedeno ispitivanje kako bi se utvrdio učinak amlodipina/atorvastatina na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.
Atorvastatin, sastojak lijeka Atordapin, ima zanemariv utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.
Ipak, s obzirom na farmakodinamiku amlodipina iz Atordapina, moguća je pojava omaglice, glavobolje, umora ili mučnine, koje je potrebno uzeti u obzir tijekom upravljanja vozilom ili rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8.).

4.8. Nuspojave

Sigurnost primjene amlodipina/atorvastatina ispitivana je u 1092 bolesnika u dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjima u kojima se istodobno liječilo hipertenziju i dislipidemiju. U kliničkim ispitivanjima amlodipina/atorvastatina nisu primijećeni štetni događaji koji bi bili neobični za ovu kombinaciju. Prijavljeni štetni događaji bili su oni koji su i ranije primijećeni kod amlodipina i/ili atorvastatina (molimo pogledati tablice sa štetnim događajima ispod).

U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, prekid liječenja zbog kliničkih štetnih događaja ili laboratorijskih abnormalnosti zahtijevao se u samo 5,1% bolesnika liječenih amlodipinom i atorvastatinom u odnosu na 4,0% bolesnika koji su dobivali placebo.

Sljedeće nuspojave, navedene u skladu s klasifikacijom organskih sustava prema MedDRA-i te učestalosti, odnose se na amlodipin i atorvastatin zasebno.

H A L M E D
13 - 12 - 2024
O D O B R E N O

Vrlo česte: ≥ 1/10, česte: ≥ 1/100 i <1/10, manje česte: ≥ 1/1000 i <1/100, rijetke: ≥ 1/10 000 i <1/1000, vrlo rijetke: <1/10 000, nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Nuspojave	Učestalost Amlodipin	Učestalost Atorvastatin
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis	-	Često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Leukopenija	Vrlo rijetko	-
	Trombocitopenija	Vrlo rijetko	Rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	Alergijska reakcija	Vrlo rijetko	Često
	Anafilaksija	-	Vrlo rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hipoglikemija	-	Manje često
	Hiperglikemija*	Vrlo rijetko	Često
	Povećanje tjelesne težine	Manje često	Manje često
	Smanjenje tjelesne težine	Manje često	-
	Anoreksija	-	Manje često
Psihijatrijski poremećaji	Nesanica	Manje često	Manje često
	Promjene raspoloženja (uključujući anksioznost)	Manje često	-
	Noćne more	-	Manje često
	Depresija	Manje često	Nepoznato
	Konfuzija	Rijetko	-
Poremećaji živčanog sustava	Somnolencija	Često	-
	Omaglica	Često	Manje često
	Glavobolja (pogotovo na početku liječenja)	Često	Često
	Tremor	Manje često	-
	Hipoestezija, parestezija	Manje često	Manje često
	Sinkopa	Manje često	-
	Hipertonija	Vrlo rijetko	-
	Periferna neuropatija	Vrlo rijetko	Rijetko
	Amnezija	-	Manje često
	Disgeuzija	Manje često	Manje često
	Ekstrapiramidalni sindrom	Nepoznato	-
	Miastenija gravis	-	Nepoznato
Poremećaji oka	Zamagljen vid	-	Manje često
	Poremećaji vida (uključujući diplopiju)	Često	Rijetko
	Okularna miastenija	-	Nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus	Manje često	Manje često
	Gubitak sluha	-	Vrlo rijetko
Srčani poremećaji	Palpitacije	Često	-
	Angina pectoris	Rijetko	-
	Infarkt miokarda	Vrlo rijetko	-
	Aritmija (uključujući bradikardiju, ventrikularnu tahikardiju i fibrilaciju atrija)	Manje često	-
Krvožilni poremećaji	Crvenilo praćeno osjećajem vrućine	Često	-
	Hipotenzija	Manje često	-
	Vaskulitis	Vrlo rijetko	-
Poremećaji dišnog	Faringolaringealna bol	-	Često

HALMED
13 - 12 - 2024
ODOBRENO

sustava, prsišta i sredoprsja	Epistaksa	-	Često
	Dispneja	Često	
	Rinitis	Manje često	-
	Kašalj	Manje često	-
	Intersticijska bolest pluća, osobito kod dugotrajnog liječenja	-	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	Hiperplazija gingiva	Vrlo rijetko	-
	Mučnina	Često	Često
	Bolovi u gornjem i donjem abdomenu	Često	Manje često
	Povraćanje	Manje često	Manje često
	Dispepsija	Često	Često
	Poremećaji u uobičajenom radu crijeva (uključujući proljev i konstipaciju)	Često	-
	Suhoća usta	Manje često	-
	Disgeuzija	Manje često	
	Proljev, konstipacija, flatulencija	-	Često
	Gastritis	Vrlo rijetko	-
	Pankreatitis	Vrlo rijetko	Manje često
	Podrigivanje	-	Manje često
Poremećaji jetre i žuči	Hepatitis	Vrlo rijetko	Manje često
	Kolestaza	-	Rijetko
	Zatajenje jetre	-	Vrlo rijetko
	Žutica	Vrlo rijetko	-
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Bulozni dermatitis, uključujući multiformni eritem	Vrlo rijetko	Rijetko
	Quincke-ov edem	Vrlo rijetko	-
	Multiformni eritem	Vrlo rijetko	-
	Alopecija	Manje često	Manje često
	Purpura	Manje često	-
	Promjena boje kože	Manje često	-
	Pruritus	Manje često	Manje često
	Osip	Manje često	Manje često
	Hiperhidroza	Manje često	-
	Egzantem	Manje često	-
	Urtikarija	Manje često	Manje često
	Angioedem	Vrlo rijetko	Rijetko
	Eksfolijativni dermatitis	Vrlo rijetko	-
	Fotoosjetljivost	Vrlo rijetko	-
	Stevens-Johnsonov sindrom	Vrlo rijetko	Rijetko
	Toksična epidermalna nekroliza	Nepoznato	Rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Oticanje zglobova (uključujući oticanje gležnjeva)	Često	Često
	Artralgija, mialgija (vidjeti dio 4.4.)	Manje često	Često
	Mišićni grčevi, spazmi u mišićima	Često	Često
	Bol u leđima	Manje često	Često
	Bol u vratu	-	Manje često
	Bol u ekstremitetima	-	Često
	Zamor mišića	-	Manje često
	Miozitis (vidjeti dio 4.4.)	-	Rijetko
	Rabdomioliza, miopatija (vidjeti dio 4.4.)	-	Rijetko

H A L M E D
13 - 12 - 2024
O D O B R E N O

	Tendinopatija, u rijetkim slučajevima ruptura tetive	-	Rijetko
	Imunološki posredovana nekrotizirajuća miopatija (vidjeti dio 4.4.)	-	Nepoznato
	Sindrom nalik lupusu	-	Vrlo rijetko
	Ruptura mišića	-	Rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Poremećaj mokrenja, nokturija, povećana učestalost mokrenja	Manje često	-
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Impotencija	Manje često	Manje često
	Ginekomastija	Manje često	Vrlo rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Edem	Vrlo često	Manje često
	Periferni edem	-	Manje često
	Umor	Često	Manje često
	Bol u prsištu	Manje često	Manje često
	Astenija	Često	Manje često
	Bol	Manje često	-
	Malaksalost	Manje često	Manje često
	Pireksija	-	Manje često
Pretrage	Povećanje vrijednosti jetrenih enzima, ALT, AST (većinom podudarni s kolestazom)	Vrlo rijetko	Često
	Povećane razine CPK (vidjeti dio 4.4.)	-	Često
	Pozitivni leukociti u urinu	-	Manje često

* kod nekih statina zabilježen je dijabetes melitus: učestalost će ovisiti o prisutnosti ili odsutnosti faktora rizika (glukoza u krvi natašte ≥ 5,6 mmol/L, BMI>30 kg/m^2, povišeni trigliceridi, anamneza hipertenzije).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9. Predoziranje

Ne postoje podaci o predoziranju amlodipinom/atorvastatinom u ljudi.

Amlodipin
Za amlodipin, iskustva s namjernim predoziranjem u ljudi su ograničena. Primjena velike doze može rezultirati prekomjernom perifernom vazodilatacijom i mogućom refleksnom tahikardijom. Zabilježena je značajna te vjerojatno produljena sustavna hipotenzija, uključujući šok s letalnim ishodom. Svaka hipotenzija koju je uzrokovalo predoziranje amlodipinom zahtijeva praćenje na odjelu za kardiološku intenzivnu njegu.

Prijavljeni su rijetki slučajevi nekardiogenog plućnog edema kao posljedice predoziranja amlodipinom, koji se može manifestirati s odgođenim početkom (24-48 sati nakon ingestije) i zahtijevati respiratornu potporu. Rano uvedene mjere oživljavanja (uključujući preopterećenje tekućinom) radi održavanja perfuzije i minutnog volumena srca mogu biti precipitirajući čimbenici.

Vazokonstriktor može pomoći u normalizaciji vaskularnog tonusa i krvnog tlaka. Kalcijev glukonat primijenjen intravenski može biti djelotvoran u obrtanju učinaka blokatora kalcijevih kanala. Ispiranje želuca može biti korisno u nekim slučajevima. Obzirom da se amlodipin u velikoj mjeri veže uz

HALMED
13 - 12 - 2024
ODOBRENO

proteine, ne može se ukloniti dijalizom.

Atorvastatin
Specifično liječenje predoziranja atorvastatinom nije dostupno. Ako dođe do predoziranja, bolesnika treba simptomatski liječiti te treba primijeniti suportivnu terapiju prema potrebi. Moraju se načiniti testovi jetrene funkcije i pratiti razinu CPK u serumu. Zbog opsežnog vezanja lijeka na proteine u plazmi, hemodijaliza najvjerojatnije neće znatno povećati klirens atorvastatina.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji modificiraju lipide (hipolipemici); Ostale kombinacije inhibitora HMG KoA reduktaze, ATK oznaka: C10BX03

Mehanizam djelovanja
Atordapin ima dvostruki mehanizam djelovanja: djelovanje amlodipina kao dihidropiridinskog antagonista kalcija (antagonist kalcijevih iona ili blokator sporih kanala) te inhibicija HMG-KoA reduktaze atorvastatinom. Sastojak Atordapina, amlodipin, inhibira utok kalcijevih iona kroz membranu u glatki vaskularni mišić i srčani mišić. Sastojak Atordapina, atorvastatin, je selektivni, kompetitivni inhibitor HMG-KoA reduktaze, enzima o kojem ovisi brzina konverzije 03-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A u mevalonat, prekursor sterola, uključujući i kolesterol.

Kod amlodipina/atorvastatina, u usporedbi sa samim amlodipinom, nije primijećena modifikacija učinka amlodipina na sistolički krvni tlak.

Na isti način, kod amlodipina/atorvastatina, u usporedbi sa samim atorvastatinom, nije primijećena modifikacija učinka atorvastatina na LDL-kolesterol.

The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) je bilo randomizirano kliničko ispitivanje uz 2x2 faktorijalni dizajn, u kojoj su uspoređivana dva različita antihipertenzivna režima liječenja u 19257 bolesnika (ASCOT-BPLA – *blood pressure lowering arm*), kao i učinak dodatka 10 mg atorvastatina u usporedbi s placebom u 10 305 bolesnika (ASCOT-LLA – *lipid lowering arm*) na smrtonosne i nesmrtonosne koronarne događaje.

Učinak atorvastatina na smrtonosne i nesmrtonosne koronarne događaje ispitan je u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju (ASCOT-LLA) u 10 305 hipertenzivnih bolesnika u dobi između 40 i 79 godina bez prethodnog infarkta miokarda (IM) ili liječenja angine pectoris te s razinom ukupnog kolesterola (UK) ≤ 6,5 mmol/L (251 mg/dL). Nadalje, svi su bolesnici imali najmanje 3 od sljedećih predefiniranih kardiovaskularnih čimbenika rizika: muški spol, dob (≥55 godina), pušenje, dijabetes, povijest preuranjene KBS (koronarne bolesti srca) među rođacima prvog koljena, UK:HDL ≥ 6, bolest perifernih krvnih žila, hipertrofija lijeve klijetke, prethodni cerebrovaskularni događaj, specifične EKG abnormalnosti, proteinurija/albuminurija.

Bolesnici su liječeni antihipertenzivnim režimom koji se temeljio na amlodipinu (5-10 mg) ili atenololu (50-100 mg). Kako bi se postigle ciljne vrijednosti krvnog tlaka (< 140/90 mmHg za bolesnike bez dijabetesa, odnosno < 130/80 mmHg za dijabetičare), u skupini koja je dobivala amlodipin mogao se u terapiju dodati perindopril (4-8 mg), a u skupini koja je dobivala atenolol bendroflumetijazid kalij (1,25-2,5 mg). Treća linija terapije bio je doksazosin GITS (*gastrointestinal therapeutic system*) (4-8 mg) u obje skupine. U skupini s atorvastatinom bilo je 5168 bolesnika (2584 bolesnika je dobivalo amlodipin, a 2584 atenolol), a u placebo skupini 5137 bolesnika (2554 je dobivalo amlodipin, a 2583 atenolol).

Kombinacija amlodipina i atorvastatina imala je za posljedicu značajno smanjenje rizika kompozitnog primarnog ishoda smrtonosne koronarne bolesti srca i ne-smrtonosnog infarkta miokarda:

HALMED
13 - 12 - 2024
ODOBRENO

- 53% (95%-tni interval pouzdanosti 31% do 68%, p<0,0001) u usporedbi sa skupinom amlodipin + placebo.
- 39% (95%-tni interval pouzdanosti 8% do 59%, p<0,016) u usporedbi sa skupinom atenolol + atorvastatin.

Krvni se tlak značajno smanjio u oba antihipertenzivna režima liječenja, međutim, značajno više u režimu koji se temeljio na amlodipinu uz dodatak atorvastatina u odnosu na onaj koji se temeljio na atenololu uz dodatak atorvastatina (-26,5/-15,6 mmHg u odnosu na -24,7/-13,6 mmHg). P vrijednosti razlika između dvije skupine bile su 0,0036 (za sistolički krvni tlak) i <0,0001 (za dijastolički krvni tlak).

The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Herat Attack Trial (ALLHAT):
Randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje nazvano ALLHAT, provedeno je kako bi se usporedili učinci amlodipina ili lizinoprila s klortalidonom, kao prvom linijom liječenja, u bolesnika s blagom do umjerenom hipertenzijom.

Randomizirano je ukupno 33 357 hipertenzivnih bolesnika u dobi od 55 godina ili više, te su praćeni kroz razdoblje srednje vrijednosti od 4,9 godina. Bolesnici su imali najmanje jedan dodatni rizični čimbenik KBS, uključujući: prethodni infarkt miokarda ili moždani udar (> 6 mjeseci prije uključivanja) ili potvrđena druga aterosklerotska kardiovaskularna bolest, KVB (ukupno 51,5%), dijabetes tipa 2 (36,1%), HDL kolesterol < 35 mg/dL (11,6%), hipertrofija lijeve klijetke koja je dijagnosticirana elektrokardiogramom ili ehokardiografijom (20,9%), aktualno pušenje cigareta (21,9%).

Primarni ishod ispitivanja je bila kombinacija smrtonosne KBS ili ne-smrtonosnog infarkta miokarda. 11,3% bolesnika u amlodipinskoj skupini doseglo je primarni ishod ispitivanja naspram 11,5% u klortalidonskoj skupini (RR od 0,98, 95% CI [0,90-1,07] p=0,65).

Među sekundarnim ishodima ispitivanja:
- Stope smrtnosti od svih uzroka bile su 17,3% u klortalidonskoj skupini te 16,8% u amlodipinskoj skupini (amlodipin naprama klortalidonu RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02] p=0,20).
- Incidencija zatajivanja srca (komponenta kompozitnog kombiniranog kardiovaskularnog ishoda) je bila znatno veća u amlodipinskoj skupini u odnosu na klortalidonsku skupinu (10,2% u odnosu na 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001).

Ispitivanje nije pokazalo superiornost bilo kojeg lijeka u odnosu na primarni ishod ispitivanja, a analiza rezultata načinjena *a posteriori* pokazala je da amlodipin smanjuje primarne ishode ispitivanja smrtonosne KBS i ne-smrtonosnog infarkta miokarda, kao i sekundarni ishod ispitivanja smrtnosti od svih uzroka u sličnoj mjeri kao i klortalidon.

Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)
U ovom ispitivanju prevencije moždanog udara agresivnim snižavanjem razine kolesterola ispitivan je učinak atorvastatina u dozi od 80 mg na dan u odnosu na placebo u 4731 bolesnika koji su imali moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku (TIA) u prethodnih 6 mjeseci, a nisu imali koronarnu bolest srca u anamnezi. Bolesnici su većinom bili muškog spola (60%), u dobi od 21 do 92 godine (prosječno 63 godine), s prosječnom razinom LDL-kolesterola na početku liječenja od 3,4 mmol/L (133 mg/dL). Tijekom primjene atorvastatina srednja razina LDL-kolesterola iznosila je 1,9 mmol/L (73 mg/dL), a tijekom primjene placeba 3,3 mmol/L (129 mg/dL). Srednje vrijeme praćenja iznosilo je 4,9 godina.

Atorvastatin u dozi od 80 mg je smanjio rizik za nastup primarnog ishoda – moždanog udara sa smrtnim ishodom ili bez smrtnog ishoda – za 15% (omjer rizika 0,85; 95% CI, 0,72-1,00; p=0,05 ili 0,84; 95% CI, 0,71-0,99; p=0,03 nakon prilagodbe prema početnim parametrima) u usporedbi s placebom. Smrtnost zbog bilo kojeg uzroka iznosila je 9,1% (216/2365) za atorvastatin naspram 8,9% (211/2366) za placebo.

H A L M E D
13 - 12 - 2024
O D O B R E N O

U *post-hoc* analizi pokazalo se da je atorvastatin 80 mg smanjio incidenciju ishemijskog moždanog udara (218/2365; 9,2% u odnosu na 274/2366; 11,6%, p=0,01), a povećao incidenciju hemoragijskog moždanog udara (55/2365; 2,3% u odnosu na 33/2366; 1,4%, p=0,02), u usporedbi s placebom.

- Rizik od hemoragijskog moždanog udara bio je povećan u bolesnika koji su prije uključenja u ispitivanje imali hemoragijski moždani udar (7/45 za atorvastatin naprama 2/48 za placebo; omjer rizika 4,06; 95% CI, 0,84-19,57), a rizik od ishemijskog moždanog udara bio je sličan u obje skupine (3/45 za atorvastatin naprama 2/48 za placebo; omjer rizika 1,64; 95% CI, 0,27-9,82).

- Rizik od hemoragijskog moždanog udara bio je povećan u bolesnika koji su prije uključenja u studiju pretrpjeli lakunarni moždani udar (20/708 za atorvastatin naprama 4/701 za placebo; omjer rizika 4,99; 95% CI, 1,71-14,61), ali je u tih bolesnika također bio smanjen rizik od ishemijskog moždanog udara (79/708 za atorvastatin naspram 102/701 za placebo; omjer rizika 0,76; 95% CI, 0,57-1,02). Moguće je da je neto rizik od moždanog udara povećan u bolesnika s prethodnim lakunarnim moždanim udarom koji primaju atorvastatin u dozi od 80 mg na dan.

Smrtnost zbog bilo kojeg uzroka iznosila je 15,6% (7/45) za atorvastatin naprama 10,4% (5/48) za placebo u podskupini bolesnika s prethodnim hemoragijskim moždanim udarom. Smrtnost zbog bilo kojeg uzroka iznosila je 10,9% (77/708) za atorvastatin naspram 9,1% (64/701) za placebo u podskupini bolesnika s prethodnim lakunarnim moždanim udarom.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Podaci o amlodipinu/atorvastatinu

Dvije različite vršne koncentracije u plazmi opažene su nakon peroralne primjene. Prva, unutar 1 ili 2 sata nakon primjene, može se pripisati atorvastatinu, a druga, između 6 i 12 sati nakon primjene, pripisuje se amlodipinu. Stopa i opseg apsorpcije (bioraspoloživost) amlodipina i atorvastatina iz Atordapina nisu znatno drugačiji od bioraspoloživosti amlodipina i atorvastatina pri istodobnoj primjeni tableta amlodipina i atorvastatina.

Hrana nije imala utjecaj na bioraspoloživost amlodipina iz amlodipina/atorvastatina. Premda hrana smanjuje stopu i opseg apsorpcije atorvastatina iz amlodipina/atorvastatina za otprilike 32% te opseg apsorpcije za oko 11%, što je utvrđeno pomoću C_{max} i AUC-a, slična su smanjenja koncentracija u plazmi pod utjecajem hrane primijećena i kod atorvastatina, bez smanjenja učinka na LDL-kolesterol (vidjeti dolje).

Podaci o amlodipinu

Apsorpcija
Nakon peroralne primjene terapijskih doza samog amlodipina, apsorpcija dovodi do vršnih koncentracija u plazmi između 6 i 12 sati nakon primjene. Apsolutna bioraspoloživost se procjenjuje u iznosu između 64 i 80%. Volumen raspodjele je otprilike 21 L/kg. Bioraspoloživost amlodipina se ne mijenja u prisutnosti hrane.

Distribucija
In vitro ispitivanja s amlodipinom pokazala su da se otprilike 97,5% lijeka u cirkulaciji veže na proteine plazme u hipertenzivnih bolesnika.

Biotransformacija
Amlodipin se znatno (oko 90%) pretvara u neaktivne metabolite putem jetrenog metabolizma.

Eliminacija
Eliminacija amlodipina iz plazme je dvofazna, s krajnjim poluvremenom eliminacije od otprilike 30 do 50 sati. Razine u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se nakon 7 do 8 dana uzastopnog

HALMED
13 - 12 - 2024
ODOBRENO

doziranja. 10% amlodipina u nepromijenjenom obliku te 60% metabolita amlodipina izlučuje se urinom.

Podaci o atorvastatinu

Apsorpcija
Atorvastatin se brzo apsorbira, najviše koncentracije u plazmi se postižu unutar 1 do 2 sata. Obim apsorpcije povećava se razmjerno dozi atorvastatina. Apsolutna bioraspoloživost atorvastatina (izvornog lijeka) je otprilike 12%, a sustavna raspoloživost inhibitorske aktivnosti HMG-KoA reduktaze je otprilike 30%. Niska sustavna raspoloživost pripisuje se presustavnom klirensu u gastrointestinalnoj sluznici i/ili metabolizmu prvog prolaska kroz jetru. Iako hrana smanjuje stopu i opseg apsorpcije lijeka za otprilike 25% odnosno 9%, kako je određeno s C_{max} i AUC, smanjenje LDL-kolesterola je slično bez obzira na to je li atorvastatin uzet s hranom ili bez nje. Koncentracije atorvastatina u plazmi su manje (otprilike 30% za C_{max} i AUC) nakon uzimanja lijeka navečer u odnosu na jutarnju primjenu. Ipak, smanjenje LDL-kolesterola je isto bez obzira na to kad je lijek uzet.

Distribucija
Srednja vrijednost volumena raspodjele atorvastatina je otprilike 381 litara. Atorvastatin se ≥95% veže za proteine plazme.

Biotransformacija
Atorvastatin se znatno metabolizira u orto- i parahidroksilirane derivate i različite produkte beta-oksidacije. *In vitro* inhibicija HMG-KoA reduktaze orto- i parahidroksiliranim metabolitima je jednaka onoj atorvastatina. Otprilike 70% cirkulirajuće inhibitorske aktivnosti HMG-KoA reduktaze pripisuje se aktivnim metabolitima.

Eliminacija
Atorvastatin i njegovi metaboliti se uglavnom izlučuju putem žuči nakon hepatičkog i/ili izvanhepatičkog metabolizma. Ipak, čini se kako lijek ne prolazi značajnu enterohepatičku recirkulaciju. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije u plazmi za atorvastatin u ljudi iznosi otprilike 14 sati, ali je poluvrijeme inhibitorske aktivnosti za HMG-KoA reduktazu 20 do 30 sati, zbog doprinosa aktivnih metabolita. Manje od 2% doze atorvastatina se nakon peroralne primjene izlučuje urinom.

Atorvastatin je supstrat jetrenih transportera, polipeptida za prijenos organskih aniona 1B1 (OATP1B1) i 1B3 (OATP1B3). Metaboliti atorvastatina supstrati su OATP1B1. Atorvastatin je također prepoznat kao supstrat efluksnih transportnih proteina P-glikoproteina (P-gp) i proteina rezistencije raka dojke (BCRP), što može ograničiti crijevnu apsorpciju i klirens atorvastatina putem žuči.

Podaci o amlodipinu i atorvastatinu u posebnim skupinama bolesnika

Stariji bolesnici
Vrijeme postizanja vršnih koncentracija amlodipina u plazmi je slično u starijih i mlađih ispitanika. Klirens amlodipina se smanjuje s posljedičnim povećanjima AUC-a i poluvremena eliminacije u starijih bolesnika. Povećanja AUC-a i poluvremena eliminacije u bolesnika s kongestivnim zatajivanjem srca bila su u skladu s očekivanjima za ispitivanu dobnu skupinu ispitanika.

Koncentracije atorvastatina u plazmi više su (otprilike 40% za C_{max} i 30% za AUC) u zdravih starijih ispitanika (dob ≥ 65 godina) nego u mlađih odraslih. Klinički podaci ukazuju na veći stupanj smanjenja LDL pri bilo kojoj dozi atorvastatina u starije populacije u usporedbi s mlađim odraslima (vidjeti dio 4.4.).

Spol
Koncentracije atorvastatina u žena razlikuju se (otprilike 20% više za C_{max} i 10% niže za AUC) od onih u muškaraca. Ove razlike nemaju kliničku važnost te nemaju za posljedicu klinički značajne

HALMED
13 - 12 - 2024
ODOBRENO

razlike u učinku na lipide između muškaraca i žena.

Oštećenje bubrega
Oštećenje bubrežne funkcije nema značajan učinak na farmakokinetiku amlodipina. Amlodipin se ne može dijalizirati. Stoga bolesnici sa zatajenjem bubrega mogu uzimati uobičajenu početnu dozu amlodipina.

U ispitivanjima s atorvastatinom, bubrežna bolest nije imala utjecaja na koncentracije u plazmi ili smanjenje LDL-kolesterola atorvastatinom, te stoga prilagodba doze atorvastatina u bolesnika s bubrežnim oboljenjem nije potrebna.

Oštećenje jetre
Bolesnici s oštećenjem jetrene funkcije imaju smanjeni klirens amlodipina, s posljedičnim povećanjem AUC-a od otprilike 40-60%. Terapijski odgovor na atorvastatin je nepromijenjen u bolesnika s umjerenom do teškom jetrenom disfunkcijom, ali je izloženost lijeku znatno povećana. Koncentracije atorvastatina u plazmi su znatno povećane (otprilike 16 puta C_{max} i 11 puta AUC) u bolesnika s kroničnim oboljenjem jetre uzrokovanog alkoholom (Childs-Pugh B).

Polimorfizam SLOC1B1
Unos u jetru svih inhibitora HMG-KoA reduktaze, uključujući i atorvastatin, provodi se preko transportne bjelančevine OATP1 B1. U bolesnika s polimorfizmom SLCO1 B1 postoji rizik povećane izloženosti atorvastatinu, što može dovesti do povećanog rizika rabdomiolize (vidjeti dio 4.4.). Polimorfizam gena koji kodira OATP1 B1 (SLCO1 B1 c.521CC) povezan je s 2,4 puta većom izloženošću atorvastatinu (AUC) u usporedbi s osobama bez toga genotipa (c.521TT). U ovih bolesnika može doći i do genetički uvjetovanoga poremećaja unosa atorvastatina u jetru. Moguće posljedice po njegovu djelotvornost nisu poznate.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena neklinička ispitivanja s fiksnom kombinacijom amlodipina i atorvastatina. Neklinički podaci o amlodipinu nisu ukazali na opasnost za ljude na temelju uobičajenih ispitivanja sigurnosti primjene, farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti ili kancerogenog potencijala. U ispitivanjima reporoduktivne toksičnosti s amlodipinom u štakora je primijećeno produljenje trajanja okota i veći perinatalni mortalitet.

Atorvastatin nije bio genotoksičan (*in vitro* i *in vivo*) niti kancerogen u štakora. U dvogodišnjem ispitivanju u miševa bila je povećana pojava hepatocelularnog adenoma u mužjaka i hepatocelularnih karcinoma u ženki pri najvišoj primijenjenoj dozi, za koju je sustavno izlaganje bilo 6 do 11 puta veće nego najviša primijenjena doza u ljudi, temeljeno na $AUC_{(0-24)}$. Prema ispitivanjima na životinjama, postoje dokazi da inhibitori HMG-KoA reduktaze mogu utjecati na razvoj embrija ili fetusa. Nakon izlaganja ženki štakora atorvastatinu u dozama preko 20 mg/kg/dan (klinička sustavna izloženost), primijećen je usporeni razvoj mladunaca i smanjenje preživljavanja nakon okota. Koncentracija atorvastatina i njegovih aktivnih metabolita u mlijeku štakora bila je podjednaka onoj u plazmi ženki. Atorvastatin nije imao učinak na plodnost mužjaka ni ženki u dozama do 175 odnosno 225 mg/kg/dan te nije bio teratogen.

Reproduktivna toksičnost
Reproduktivna ispitivanja u štakora i miševa pokazala su produljeno vrijeme graviditeta, dulji okot i smanjenje stope preživljavanja mladunčadi pri dozama približno 50 puta većim od najviše preporučene doze za ljude u mg/kg.

Utjecaj na plodnost
Nije zabilježen utjecaj na plodnost štakora tretiranih amlodipinom (mužjaci tijekom 64 dana i ženke 14 dana prije parenja) pri dozama do 10 mg/kg/dan (8 puta* najvišu preporučenu dozu u ljudi od 10 mg na osnovu mg/m^2). U drugom ispitivanju na štakorima u kojem su mužjaci tretirani amlodipinbesilatom tijekom 30 dana pri dozama usporedivim s dozama u ljudi na osnovu mg/kg,

HALMED
13 - 12 - 2024
ODOBRENO

nađene su smanjene vrijednosti FSH (folikul stimulirajući hormon) i testosterona u plazmi, kao i smanjena gustoća sperme i smanjeni broj zrelih spermatida i Sertoli stanica.

Kancerogeneza, mutageneza
Nije bilo znakova kancerogenosti u štakora i miševa koji su primali amlodipin putem hrane tijekom dvije godine, u koncentracijama koje omogućavaju doze od 0,5; 1,25 i 2,5 mg/kg/dan. Najviša doza (za miševe približna, a za štakore dvostruka* najviša preporučena klinička doza od 10 mg na osnovu mg/m^2) bila je blizu najvećoj podnošljivoj dozi za miševe, ali ne i za štakore.
Ispitivanja mutagenosti pokazala su da nema učinka na razini gena ili kromosoma povezanih s lijekom.

*Za bolesnika tjelesne težine od 50 kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:
polisorbat 80
kalcijev karbonat
karmelozanatrij, umrežena
hidroksipropilceluloza
celuloza, mikrokristalična
škrob, prethodno geliran
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Film ovojnica za 5 mg/10 mg filmom obložene tablete:
hipromeloza 6cp
titanijev dioksid (E171)
talk
propilenglikol (E1520)

Film ovojnica za 10 mg/10 mg filmom obložene tablete:
poli (vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3000
talk
boja indigo carmine (E132)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 i 100 filmom obloženih tableta, u kutiji.

H A L M E D
13 - 12 - 2024
O D O B R E N O

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Atordapin 5 mg/10 mg: HR-H-710797951
Atordapin 10 mg/10 mg: HR-H-594090785

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. lipanj 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. kolovoza 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13. prosinca 2024.

H A L M E D
13 - 12 - 2024
O D O B R E N O