

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zahron Combi, 10 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
Zahron Combi, 10 mg + 10 mg, kapsułki, twarde
Zahron Combi, 20 mg + 5 mg, kapsułki, twarde
Zahron Combi, 20 mg + 10 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Zahron Combi, 10 mg + 5 mg: każda kapsułka zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) i 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).
Zahron Combi, 10 mg + 10 mg: każda kapsułka zawiera 10 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) i 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).
Zahron Combi, 20 mg + 5 mg: każda kapsułka zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) i 5 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).
Zahron Combi, 20 mg + 10 mg: każda kapsułka zawiera 20 mg rozuwastatyny (w postaci rozuwastatyny wapniowej) i 10 mg amlodypiny (w postaci amlodypiny bezyłanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda

Zahron Combi, 10 mg + 5 mg: kapsułka żelatynowa twarda, rozmiar 1, z korpusem w kolorze białym matowym z czerwonym nadrukiem „Aml 5 mg” oraz białym matowym wieczkiem z zielonym nadrukiem „Rsv 10 mg”
Zahron Combi, 10 mg + 10 mg: kapsułka żelatynowa twarda, rozmiar 00, z korpusem w kolorze białym matowym z czerwonym nadrukiem „Aml 10 mg and line” oraz białym matowym wieczkiem z zielonym nadrukiem „Rsv 10 mg”
Zahron Combi, 20 mg + 5 mg: kapsułka żelatynowa twarda, rozmiar 00, z korpusem w kolorze białym matowym z czerwonym nadrukiem „Aml 5 mg” oraz białym matowym wieczkiem z zielonym nadrukiem „Rsv 20 mg and line”
Zahron Combi, 20 mg + 10 mg: kapsułka żelatynowa twarda, rozmiar 00, z korpusem w kolorze białym matowym z czerwonym nadrukiem „Aml 10 mg and line” oraz białym matowym wieczkiem z zielonym nadrukiem „Rsv 20 mg and line”

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Zahron Combi jest wskazany jako leczenie zastępcze u pacjentów skutecznie leczonych za pomocą stosowanych jednocześnie amlodypiny i rozuwastatyny, podawanych w takich samych dawkach jak w produkcie złożonym. Produkt leczniczy wskazany w leczeniu nadciśnienia tętniczego u dorosłych pacjentów z dużym szacowanym ryzykiem pierwszego zdarzenia sercowo-

naczyniowego (profilaktyka ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych), jako uzupełnienie do poprawy innych czynników ryzyka, lub w przypadku współwystępowania jednej z poniższych chorób:

- pierwotna hipercholesterolemia (typu IIa, w tym heterozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna) lub mieszana dyslipidemia (typu IIb), jako uzupełnienie diety, kiedy odpowiedź na dietę lub inne nefarmakologiczne metody leczenia (np. ćwiczenia fizyczne, zmniejszenie masy ciała) jest niewystarczająca;
- homozygotyczna hipercholesterolemia rodzinna, jako uzupełnienie diety i innych metod obniżania stężenia lipidów (np. afereza LDL), lub jeśli takie metody nie są odpowiednie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien stosować standardową dietę niskocholesterolową, którą należy kontynuować podczas leczenia.

Zalecana dawka produktu leczniczego Zahron Combi to jedna kapsułka na dobę.

Produkt złożony nie jest wskazany w leczeniu początkowym.

Pacjenci przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Zahron Combi powinni być skutecznie leczeni za pomocą stałych dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych jednocześnie. Dawkę produktu leczniczego Zahron Combi należy ustalić na podstawie dawek poszczególnych składników produktu złożonego przyjmowanych w momencie zmiany terapii.

Jeżeli z jakiegokolwiek powodu (np. nowo zdiagnozowana, powiązana choroba, zmiana stanu pacjenta lub interakcja z innymi lekami) konieczna jest zmiana dawki któregośkolwiek ze składników produktu złożonego, należy ponownie zastosować poszczególne substancje czynne osobno, w celu ustalenia dawkowania.

U pacjentów z nadciśnieniem amlodypinę stosuje się w skojarzeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami blokującymi receptory alfa-adrenergiczne i beta-adrenergiczne oraz inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Nie ma konieczności zmiany dawki amlodypiny w przypadku jednoczesnego stosowania z tiazydowymi lekami moczopędnymi, lekami blokującymi receptory beta-adrenergiczne i inhibitorami konwertazy angiotensyny.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmiany dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek.

Stosowanie produktu leczniczego Zahron Combi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest przeciwwskazane dla wszystkich dawek (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Amlodypiny nie można usunąć za pomocą dializy. Amlodypinę należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów poddawanych dializie (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania amlodypiny u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki amlodypiny w przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby.

Nie stwierdzono zwiększenia ogólnoustrojowego narażenia na rozuwastatynę u pacjentów z wynikiem w skali Childa-Pugha wynoszącym 7 lub mniej. Obserwowano jednak zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej u osób z wynikiem 8 i 9 punktów w skali Childa-Pugha (patrz punkt 5.2). U tych pacjentów należy rozważyć ocenę czynności nerek (patrz punkt 4.4). Brak doświadczenia stosowania u pacjentów z wynikiem w skali Childa-Pugha powyżej 9 punktów. Produkt leczniczy Zahron Combi jest przeciwwskazany u pacjentów z czynną chorobą wątroby (patrz punkt 4.3).

Różnice etniczne

U osób pochodzenia azjatyckiego obserwowano zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na rozuwastatynę (patrz punkt 5.2).

Polimorfizm genetyczny

Wykazano, że genotypy SLCO1B1 (OATP1B1) c.521CC i ABCG2 (BCRP) c.421AA są związane ze zwiększoną ekspozycją na rozuwastatynę. U pacjentów, u których stwierdzono genotyp c.521CC lub c.421AA, zaleca się połowę zwykle stosowanej dawki, czyli maksymalnie 20 mg rozuwastatyny raz na dobę (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.2)..

Dawkowanie u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii

Należy zachować ostrożność stosując rozuwastatynę u pacjentów z czynnikami predysponującymi do miopatii (patrz punkt 4.4). Produkt złożony nie jest wskazany w leczeniu początkowym. Produkty jednoskładnikowe należy użyć do rozpoczęcia leczenia lub do modyfikacji dawki.

Leczenie skojarzone

Rozuwastatyna jest substratem różnych białek transportowych (np. OATP1B1 i BCRP). Ryzyko miopatii (w tym rabdomiolizy) zwiększa się, gdy rozuwastatyna jest stosowana jednocześnie z niektórymi lekami, które mogą zwiększać stężenie rozuwastatyny w osoczu w wyniku interakcji z tymi białkami transportowymi (np. cyklosporyna i niektóre inhibitory proteazy, w tym skojarzenia rytonawiru z atazanawirem, lopinawirem i (lub) typranawirem; patrz punkty 4.4 i 4.5). Jeśli to możliwe, należy brać pod uwagę alternatywne leki a w razie konieczności rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia rozuwastatyną. W przypadku, gdy zachodzi konieczność podania powyższych leków jednocześnie z rozuwastatyną, należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko związane z równoczesnym leczeniem oraz dostosowanie dawki rozuwastatyny (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Zahron Combi u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Zahron Combi u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Kapsułki zawierające rozuwastatynę/amlodypinę można przyjmować o dowolnej porze, z posiłkiem lub niezależnie od posiłków. Należy je połykać, popijając płynem. Kapsułek nie należy żuć.

4.3 Przeciwwskazania

Związane z rozuwastatyną:

- czynna choroba wątroby, w tym niewyjaśniona, utrzymująca się podwyższona aktywność transaminaz w surowicy oraz każde podwyższenie aktywności transaminaz przekraczające trzykrotnie górną granicę normy (GGN);
- ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min);
- miopatia;
- jednoczesne leczenie sofosbuwirem/welpataswirem/woksylaprewirem (patrz punkt 4.5);
- jednoczesne leczenie cyklosporyną;
- ciąża i karmienie piersią oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod zapobiegania ciąży;
- nadwrażliwość na rozuwastatynę.

Związane z amlodypiną:

- ciężkie niedociśnienie;
- wstrząs (w tym wstrząs kardiogeny);
- zwężenie drogi odpływu z lewej komory (np. stenoza aortalna dużego stopnia);
- hemodynamicznie niestabilna niewydolność serca po przebyciu ostrego zawału mięśnia sercowego;
- nadwrażliwość na amlodypinę i pochodne dihydropirydyny.

Związane z produktem leczniczym Zahron Combi:

- nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z niewydolnością nerek i wpływ na nerki

U pacjentów leczonych dużymi dawkami rozuwastatyny (w szczególności 40 mg) obserwowano białkomocz, zazwyczaj pochodzenia kanalikowego, wykrywany testem paskowym, który w większości przypadków miał charakter okresowy lub przemijający. Nie stwierdzono, aby białkomocz prognozował wystąpienie ostrej lub postępującej choroby nerek (patrz punkt 4.8). Po wprowadzeniu do obrotu ciężkie działania niepożądane związane z nerkami zgłaszane są częściej po podaniu dawki 40 mg.

U pacjentów z niewydolnością nerek amlodypina może być stosowana w zwykłych dawkach. Zmiany stężenia amlodypiny w osoczu nie zależą od stopnia niewydolności nerek. Amlodypiny nie można usunąć za pomocą dializy.

Ze względu na zawartość rozuwastatyny, stosowanie produktu leczniczego Zahron Combi u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest przeciwwskazane dla wszystkich dawek (patrz punkty 4.3 i 5.2).

Wpływ na mięśnie szkieletowe

U pacjentów leczonych rozuwastatyną, niezależnie od dawki, a w szczególności przy dawkach większych niż 20 mg, zgłaszano efekty oddziaływania na mięśnie szkieletowe, np. ból mięśni, miopatię i rzadko rhabdmiolizę. Opisywano bardzo rzadkie przypadki rhabdmiolizy podczas stosowania ezetymibu w skojarzeniu z inhibitorami reduktazy HMG-CoA. Nie można wykluczyć interakcji farmakodynamicznej (patrz punkt 4.5), dlatego należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania tych leków.

Oznaczanie aktywności kinazy kreatynowej

Aktywność kinazy kreatynowej (CK) nie powinna być oznaczana po męczącym wysiłku fizycznym lub jeśli istnieje jakakolwiek inna alternatywna przyczyna zwiększenia aktywności CK, ponieważ

może to utrudniać interpretację wyników. Jeśli początkowa aktywność CK jest znacząco podwyższona (ponad pięciokrotnie przekracza GGN), pomiar należy powtórzyć w ciągu 5 do 7 dni w celu potwierdzenia wyników. Jeśli powtórne badanie potwierdzi, że wyjściowa aktywność CK ponad pięciokrotnie przekracza GGN, nie należy rozpoczynać leczenia.

Przed leczeniem

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Zahron Combi pacjentom, u których występują czynniki sprzyjające wystąpieniu miopatii lub rabdomiolizy po zastosowaniu rozuwastatyny. Do tych czynników należą:

- zaburzenia czynności nerek;
- niedoczynność tarczycy;
- dziedziczne choroby układu mięśniowego w wywiadzie pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym;
- działanie toksyczne na mięśnie podczas wcześniejszego leczenia innym inhibitorem reduktazy HMG-CoA lub fibratem;
- nadużywanie alkoholu;
- wiek powyżej 70 lat;
- sytuacje, w których może wystąpić zwiększenie stężenia leku w osoczu (patrz punkty 4.2, 4.5 i 5.2);
- jednoczesne stosowanie fibratów.

U takich pacjentów należy rozważyć ryzyko względem możliwych korzyści wynikających z leczenia. Zalecana jest kontrola stanu klinicznego pacjenta. Jeżeli wyjściowa aktywność CK jest znacznie podwyższona (ponad pięciokrotnie powyżej górnej granicy normy), nie należy rozpoczynać leczenia.

Podczas leczenia

Pacjentom należy zalecić niezwłoczne zgłaszanie bólów mięśniowych, osłabienia siły mięśniowej lub skurczy niewiadomego pochodzenia, szczególnie jeśli towarzyszy im złe samopoczucie lub gorączka. U tych pacjentów należy oznaczyć aktywność CK. Leczenie należy przerwać, jeśli aktywność CK jest znacząco zwiększona ($>5 \times$ GGN) lub jeśli objawy mięśniowe są znacznie nasilone i powodują dyskomfort w życiu codziennym (nawet jeśli aktywność CK jest $<5 \times$ GGN). Jeśli objawy ustąpią i aktywność CK powróci do normy, można rozważyć ponowne wprowadzenie rozuwastatyny lub innego inhibitora reduktazy HMG-CoA w najmniejszej dawce i pod ścisłą kontrolą. Brak podstaw do rutynowego kontrolowania aktywności CK u pacjentów, u których nie występują objawy. Zgłoszono bardzo rzadkie przypadki wystąpienia immunozależnej miopatii martwiczej (ang. *immune-mediated necrotizing myopathy*, IMNM) w trakcie leczenia statynami lub po jego zakończeniu. Cechy kliniczne IMNM to utrzymujące się osłabienie mięśni proksymalnych oraz zwiększona aktywność kinazy kreatynowej w surowicy, utrzymująca się mimo przerwania leczenia statynami.

W badaniach klinicznych przeprowadzonych u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących rozuwastatynę i leczenie skojarzone, nie wykazano nasilonego wpływu na mięśnie szkieletowe. Jednakże obserwowano zwiększoną częstość zapalenia mięśni i miopatii u pacjentów otrzymujących inne inhibitory reduktazy HMG-CoA razem z pochodnymi kwasu fibrynowego, w tym z gemfibrozylem, cyklosporyną, kwasem nikotynowym, azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, inhibitorami proteaz i antybiotykami makrolidowymi. Gemfibrozyl podawany jednocześnie z niektórymi inhibitorami reduktazy HMG-CoA zwiększa ryzyko miopatii. Dlatego nie zaleca się skojarzonego stosowania produktów zawierających rozuwastatynę i gemfibrozyl. Należy starannie rozważyć korzyści płynące z dalszych zmian stężenia lipidów w wyniku skojarzonego stosowania

produktu leczniczego Zahron Combi i fibratów lub niacyny wobec możliwego ryzyka związanego z takim leczeniem (patrz punkty 4.5 i 4.8).

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

Produktu leczniczego Zahron Combi nie wolno stosować jednocześnie z kwasem fusydowym podawanym ogólnoustrojowo jak również w ciągu 7 dni po zakończeniu przyjmowania kwasu fusydowego. U pacjentów, u których ogólnoustrojowe stosowanie kwasu fusydowego uważa się za konieczne, leczenie statynami należy przerwać na czas przyjmowania kwasu fusydowego. Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (także śmiertelne) u pacjentów otrzymujących tego typu leczenie skojarzone (patrz punkt 4.5). Pacjentowi należy zalecić, aby w razie wystąpienia jakichkolwiek objawów osłabienia, bólu lub tkliwości mięśni, niezwłocznie zgłosił się do lekarza.

Leczenie statynami można wznowić po upływie siedmiu dni od daty podania ostatniej dawki kwasu fusydowego. W wyjątkowych okolicznościach, gdy konieczne jest przedłużone podawanie ogólnoustrojowo kwasu fusydowego, np. w leczeniu ciężkich zakażeń, jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Zahron Combi i kwasu fusydowego można rozważyć wyłącznie w przypadkach indywidualnych, pod ścisłym nadzorem lekarza.

Produktu leczniczego Zahron Combi nie należy stosować u pacjentów, u których występuje ostry, ciężki stan, wskazujący na miopatię lub sprzyjający rozwojowi niewydolności nerek w wyniku rabdomiolizy (np. posocznica, niedociśnienie tętnicze, duży zabieg chirurgiczny, uraz, ciężkie zaburzenia metaboliczne, hormonalne i elektrolitowe lub niekontrolowane napady drgawek).

Daptomycyna

Ryzyko wystąpienia miopatii i (lub) rabdomiolizy może być zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. rosuwastatyny) i daptomycyny (patrz punkt 4.5). Należy rozważyć czasowe wstrzymanie leczenia Zahron Combi u pacjentów przyjmujących daptomycynę, chyba że korzyści z jednoczesnego stosowania przewyższają ryzyko. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, stężenie kinazy kreatynowej powinno być mierzone 2-3 razy w tygodniu, a pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem jakichkolwiek objawów przedmiotowych i podmiotowych, które mogą wskazywać na miopatię (Patrz punkt 4.5.)

Wpływ na wątrobę

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Zahron Combi u pacjentów spożywających nadmierne ilości alkoholu i (lub) u pacjentów z chorobą wątroby w wywiadzie.

Zaleca się wykonanie prób czynnościowych wątroby przed rozpoczęciem leczenia rosuwastatyną oraz po 3 miesiącach od jego rozpoczęcia. Zahron Combi należy odstawić lub zmniejszyć dawkę rosuwastatyny, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy jest większa niż 3 x GGN.

U pacjentów z wtórną hipercholesterolemią spowodowaną niedoczynnością tarczycy lub zespołem nerczycowym, przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Zahron Combi należy leczyć chorobę podstawową.

Okres półtrwania amlodypiny ulega wydłużeniu i wartości AUC są większe u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania. Stosowanie amlodypiny należy zatem rozpocząć od najmniejszych zalecanych dawek, zachowując ostrożność zarówno w początkowej fazie leczenia, jak i podczas zwiększania dawki. U pacjentów z ciężkimi

zaburzeniami czynności wątroby stosowanie produktu Zahron Combi jest przeciwwskazane.

Różnice etniczne

Badania farmakokinetyczne wykazują zwiększoną ekspozycję u osób pochodzenia azjatyckiego w porównaniu z rasą kaukaską (patrz punkty 4.2, 4.3 i 5.2).

Inhibitory proteaz

U pacjentów otrzymujących rozuwastatynę jednocześnie z różnymi inhibitorami proteazy w skojarzeniu z rytonawirem, obserwowano zwiększenie ekspozycji ogólnoustrojowej na rozuwastatynę. Należy brać pod uwagę zarówno korzyści płynące ze zmniejszenia stężenia lipidów przez rozuwastatynę u pacjentów z HIV leczonych inhibitorami proteazy, jak i możliwość zwiększenia stężenia rozuwastatyny w osoczu na początku leczenia i podczas zwiększania dawki rozuwastatyny u pacjentów otrzymujących inhibitory proteazy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z inhibitorami proteazy, bez dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Śródmiąższowa choroba płuc

Podczas stosowania niektórych statyn, zwłaszcza długotrwałego, opisywano pojedyncze przypadki choroby śródmiąższowej płuc (patrz punkt 4.8). Objawy mogą obejmować duszność, suchy kaszel oraz pogorszenie ogólnego stanu (zmęczenie, zmniejszenie masy ciała i gorączka). W przypadku podejrzenia, że u pacjenta doszło do rozwoju śródmiąższowej choroby płuc, należy zakończyć leczenie statyną.

Cukrzyca

Niektóre badania wskazują, że statyny, jako grupa leków, zwiększają stężenie glukozy we krwi, a u niektórych pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy mogą w przyszłości wywołać hiperglikemię wymagającą leczenia przeciwcukrzycowego. Ryzyko to jest jednak zrównoważone przez zmniejszenie ryzyka naczyniowego, toteż nie powinno być powodem do przerwania leczenia statynami. Pacjenci z grupy ryzyka (glikemia na czczo 5,6 do 6,9 mmol/l, BMI >30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie) powinni podlegać ocenie klinicznej i biochemicznej, zgodnie z krajowymi wytycznymi.

W badaniu JUPITER ogólna częstość cukrzycy wynosiła 2,8% u pacjentów leczonych rozuwastatyną i 2,3% w grupie placebo, przeważnie u pacjentów ze stężeniem glukozy na czczo od 5,6 do 6,9 mmol/l).

Ciężkie skórne reakcje niepożądane

Podczas stosowania rozuwastatyny występowały ciężkie skórne działania niepożądane w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS ang. Stevens-Johnson syndrome) i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), mogące zagrażać życiu lub zakończyć się zgonem. Przepisując lek, należy poinformować pacjenta o przedmiotowych i podmiotowych objawach ciężkich reakcji skórnych oraz uważnie go obserwować w czasie leczenia. Jeśli objawy przedmiotowe i podmiotowe wskazują na wystąpienie tych reakcji, należy natychmiast przerwać stosowanie leku Zahron Combi i rozważyć alternatywne leczenie. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja, taka jak SJS lub DRESS podczas stosowania leku Zahron Combi, nie należy nigdy ponownie stosować tego leku u tego pacjenta.

Przełom nadciśnieniowy

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania amlodypiny w leczeniu przełomu nadciśnieniowego.

Pacjenci z niewydolnością serca

Ze względu na zawartość amlodypiny, należy zachować ostrożność lecząc pacjentów z niewydolnością serca. W trakcie długoterminowych badań kontrolowanych placebo, z udziałem pacjentów z ciężką niewydolnością serca klasy III i IV wg NYHA, w grupie otrzymującej amlodypinę występowało więcej przypadków obrzęku płuc niż w grupie przyjmującej placebo (patrz punkt 5.1). Należy zachować ostrożność stosując antagonistów wapnia, w tym amlodypinę, u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia w przyszłości incydentów sercowo-naczyniowych oraz zgonu.

Zawartość sodu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Związane z rozuwastatyną

Wpływ jednocześnie stosowanych produktów leczniczych na rozuwastatynę

Inhibitory białek transportowych: Rozuwastatyna jest substratem dla niektórych białek transportowych, w tym dla transportera wychwyty wątrobowego OATP1B1 oraz transportera BCRP. Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i produktów leczniczych będących inhibitorami tych białek transportowych może spowodować zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu i zwiększenie ryzyka miopatii (patrz punkty 4.2, 4.4 i Tabela 1 w punkcie 4.5).

Cyklosporyna: Podczas leczenia skojarzonego rozuwastatyną i cyklosporyną, wartość AUC dla rozuwastatyny była około siedmiokrotnie większa niż obserwowana u zdrowych ochotników (patrz Tabela 1). Stosowanie rozuwastatyny u pacjentów otrzymujących cyklosporynę jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Jednoczesne stosowanie nie wpływa na stężenie cyklosporyny w osoczu.

Inhibitory proteaz: Jednoczesne stosowanie z inhibitorem proteazy może znacznie zwiększyć ekspozycję na rozuwastatynę (patrz Tabela 1), choć dokładny mechanizm tej interakcji nie jest znany. Przykładowo w badaniu farmakokinetyki u zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie 10 mg rozuwastatyny i leku złożonego zawierającego dwa inhibitory proteazy (300 mg atazanawiru / 100 mg rytonawiru) powodowało około trzykrotne zwiększenie wartości AUC i siedmiokrotne zwiększenie wartości C_{max} rozuwastatyny w stanie stacjonarnym. Jednoczesne stosowanie z niektórymi skojarzeniami inhibitorów proteazy można brać pod uwagę po ostrożnym rozważeniu dostosowania dawki rozuwastatyny w oparciu o przewidywane zwiększenie ekspozycji na nią (patrz punkty 4.2, 4.4 i Tabela 1 w punkcie 4.5).

Gemfibrozyl i inne leki zmniejszające stężenie lipidów: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i gemfibrozylu powodowało dwukrotne zwiększenie wartości C_{max} i AUC rozuwastatyny (patrz punkt 4.4).

Na podstawie danych ze swoistych badań interakcji nie oczekuje się istotnej farmakokinetycznej interakcji z fenofibratem, jednak może wystąpić interakcja farmakodynamiczna. Jednoczesne stosowanie inhibitorów reduktazy HMG-CoA oraz gemfibrozylu, fenofibratu, innych fibratów i niacyny (kwasu nikotynowego) w dawkach zmniejszających stężenie lipidów (1 g na dobę lub większych) zwiększa ryzyko miopatii, prawdopodobnie dlatego, że leki te mogą same powodować miopatię.

Ezetymib: U pacjentów z hipercholesterolemią jednoczesne stosowanie 10 mg rozuwastatyny i 10 mg ezetymibu powodowało 1,2-krotne zwiększenie wartości AUC rozuwastatyny (Tabela 1). Nie można jednak wykluczyć interakcji farmakodynamicznej (w postaci działań niepożądanych) między produktem leczniczym Zahron Combi i ezetymibem (patrz punkt 4.4).

Daptomycyna: Zgłaszano przypadki miopatii i (lub) rhabdomyolizy podczas stosowania inhibitorów reduktazy HMG-CoA (np. atorwastatyny) jednocześnie z daptomycyną. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, zaleca się odpowiednie monitorowanie kliniczne (patrz punkt 4.4).

Leki zobojętniające kwas solny w żołądku: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i zawiesiny zobojętniającej kwas solny zawierającej wodorotlenek glinu i magnezu, powodowało zmniejszenie o około 50% stężenia rozuwastatyny w osoczu. Działanie to było mniejsze, gdy lek zobojętniający był podawany 2 godziny po podaniu produktu leczniczego Zahron Combi. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie było badane.

Erytromycyna: Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i erytromycyny powodowało zmniejszenie o 20% wartości AUC i o 30% wartości C_{max} rozuwastatyny. Przyczyną tej interakcji może być zwiększenie motoryki jelita przez erytromycynę.

Enzymy cytochromu P450: Wyniki badań *in vivo* i *in vitro* wskazują, że rozuwastatyna nie hamuje i nie pobudza izoenzymów układu cytochromu P450. Ponadto rozuwastatyna jest słabym substratem dla tych izoenzymów. Z tego względu nie są spodziewane interakcje wynikające z wpływu na metabolizm zależny od układu enzymatycznego cytochromu P450. Nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji między rozuwastatyną a flukonazolem (inhibitor CYP2C9 i CYP3A4) i ketokonazolem (inhibitor CYP2A6 i CYP3A4).

Interakcje wymagające dostosowania dawki rozuwastatyny (patrz także Tabela 1): Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i innych produktów leczniczych, które zwiększają ekspozycję na rozuwastatynę, dawkę rozuwastatyny należy zmodyfikować. Maksymalną dawkę dobową rozuwastatyny należy dostosować tak, aby przewidywana ekspozycja na rozuwastatynę nie była większa niż uzyskiwana po podaniu rozuwastatyny w dawce dobowej 40 mg, bez powodujących interakcję produktów leczniczych, np. podanie 20 mg rozuwastatyny z gemfibrozylem (1,9-krotne zwiększenie ekspozycji) oraz 10 mg rozuwastatyny z połączeniem atazanawiru i rytonawiru (3,1-krotne zwiększenie ekspozycji).

Jeśli zaobserwuje się, że produkt leczniczy zwiększa AUC rozuwastatyny mniej niż 2-krotnie, nie ma potrzeby zmniejszania dawki początkowej, należy jednak zachować ostrożność, podczas zwiększania dawki rozuwastatyny powyżej 20 mg.

Tabela 1. Wpływ jednocześnie stosowanych leków na ekspozycję na rozuwastatynę (AUC; w kolejności malejącego stopnia zwiększenia ekspozycji) na podstawie danych z opublikowanych badań klinicznych

2-krotny lub większy niż 2-krotny wzrost AUC rozuwastatyny

Schemat dawkowania leku powodującego interakcję	Schemat dawkowania rozuwastatyny	Zmiana AUC rozuwastatyny*
Sofosbuwir/welpataswir/woxilaprewir (400 mg-100 mg-100 mg) + woxilaprewir (100 mg) raz na dobę, 15 dni	10 mg, dawka pojedyncza	7,4-krotne↑

Cyklosporyna dwa razy na dobę w dawce od 75 mg do 200 mg, 6 miesięcy	10 mg raz na dobę, 10 dni	7,1-krotny ↑
Darolutamid 600 mg dwa razy na dobę, 5 dni	5 mg, dawka pojedyncza	5,2-krotne ↑
Regorafenib 160 mg, raz na dobę, 14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	3,8-krotne (↑)
Atazanawir 300 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę, 8 dni	10 mg w pojedynczej dawce	3,1-krotny ↑
Roksadustat 200 mg co drugi dzień	10 mg, dawka pojedyncza	2,9-krotny ↑
Welpataswir 100 mg raz na dobę	10 mg, dawka pojedyncza	2,7-krotne (↑)
Ombitaswir 25mg/ paritaprevir 150 mg/rytonawir 100 mg raz na dobę / dazabuwir 400 mg dwa razy na dobę, przez 14 dni	5 mg, dawka pojedyncza	2,6-krotne (↑)
Teryflunomid	Brak danych	2,5-krotne ↑
Grazoprewir 200 mg / elbaswir 50 mg raz na dobę, 11 dni	10 mg, dawka pojedyncza	2,3-krotne (↑)
Glekaprewir 400 mg / pibrentaswir 120 mg raz na dobę, 7 dni	5 mg raz na dobę, 7 dni	2,2-krotne (↑)
Lopinawir 400 mg/rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, 17 dni	20 mg raz na dobę, 7 dni	2,1-krotne ↑
Kampatynib 400 mg dwa razy/dobę	10 mg, dawka pojedyncza	2,1-krotne ↑
Klopidogrel w dawce nasycającej 300 mg, a następnie 75 mg po 24 godzinach	20 mg w pojedynczej dawce	2-krotny ↑
Fostamatinib 100 mg dwa razy/dobę	20 mg, dawka pojedyncza	2.0-krotne ↑
Tafamidis 61 mg dwa razy/dobę w dniu 1 i 2, następnie raz/dobę w dniach od 3 do 9	10 mg, dawka pojedyncza	2.0-krotne ↑

Mniej niż 2-krotny wzrost AUC rozuwastatyny

Febuksostat 120 mg raz/dobę	10 mg, dawka pojedyncza	1,9-krotny ↑
Gemfibrozyl 600 mg dwa razy na dobę, 7 dni	80 mg w pojedynczej dawce	1,9-krotny ↑
Eltrombopag 75 mg raz na dobę, 5 dni	10 mg w pojedynczej dawce	1,6-krotny ↑
Darunawir 600 mg/rytonawir 100 mg dwa razy na dobę, 7 dni	10 mg raz na dobę, 7 dni	1,5-krotny ↑
Typranawir 500 mg/rytonawir 200 mg BID, 11 dni	10 mg w pojedynczej dawce	1,4-krotny ↑
Dronedaron 400 mg dwa razy na dobę	brak danych	1,4-krotny ↑
Itrakonazol 200 mg raz na dobę, 5 dni	10 mg w pojedynczej dawce	1,4-krotny ↑ **
Ezetymib 10 mg raz na dobę, 14 dni	10 mg raz na dobę, 14 dni	1,2-krotny ↑ **

Zmniejszenie AUC rozuwastatyny

Erytromycyna 500 mg cztery razy na dobę, 7 dni	80 mg w pojedynczej dawce	20% ↓
Baikalina 50 mg trzy razy na dobę, 14 dni	20 mg w pojedynczej dawce	47% ↓

* Dane podane jako krotność zmiany przedstawiają prostą proporcję między ekspozycją na rozuwastatynę podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami a ekspozycją podczas podawania samej rozuwastatyny. Dane w % przedstawiają procentową różnicę wobec samej rozuwastatyny. Wzrost oznaczono jako „↑”, brak zmiany jako „↔”, a zmniejszenie jako „↓”.

** Przeprowadzono szereg badań interakcji dla różnych dawek rozuwastatyny, w tabeli ukazano najbardziej istotną proporcję.

AUC = pole pod krzywą

Następujące produkty lecznicze/skojarzenia produktów leczniczych nie miały klinicznie istotnego wpływu na współczynnik AUC rozuwastatyny podczas jednoczesnego podawania:

Aleglitazar 0,3 mg przez 7 dni; Fenofibrat 67 mg trzy razy/dobę, przez 7 dni; Flukonazol 200 mg raz/dobę, przez 11 dni; Fosamprenawir 700 mg/rytonawir 100 mg dwa razy/dobę, przez 8 dni; Ketokonazol 200 mg dwa razy/dobę, przez 7 dni; Ryfampina 450 mg raz/dobę, przez 7 dni; Sylimaryna 140 mg trzy razy/dobę, przez 5 dni.

Wpływ rozuwastatyny na jednocześnie stosowane produkty lecznicze

Antagoniści witaminy K: Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, rozpoczęcie leczenia lub zwiększenie dawki rozuwastatyny u pacjentów leczonych jednocześnie antagonistami witaminy K (np. warfaryną lub innym kumarynowym lekiem przeciwzakrzepowym) może powodować zwiększenie wartości INR (międzynarodowy wskaźnik normalizowany). Odstawienie lub zmniejszenie dawki rozuwastatyny może powodować zmniejszenie wartości INR. W takiej sytuacji należy odpowiednio kontrolować wartość tego wskaźnika.

Doustne środki antykoncepcyjne i hormonalna terapia zastępcza (HTZ): Jednoczesne stosowanie rozuwastatyny i doustnych środków antykoncepcyjnych powodowało zwiększenie wartości AUC dla etynyloestradolu o 26%, a dla norgestrelu o 34%. Zwiększone stężenie w osoczu należy uwzględnić przy wyborze dawki środka antykoncepcyjnego. Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących jednoczesnego stosowania rozuwastatyny i leków stosowanych jako HTZ, dlatego też nie można wykluczyć podobnego działania. Jednak takie skojarzone leczenie stosowano powszechnie u kobiet w badaniach klinicznych i było ono dobrze tolerowane.

Inne leki:

Digoksyna: W oparciu o dane z badań dotyczących swoistych interakcji, nie oczekuje się występowania istotnych klinicznie interakcji z digoksyną.

Kwas fusydowy: ryzyko miopatii, w tym rabdomiolizy może być zwiększone podczas jednoczesnego przyjmowania kwasu fusydowego podawanego ogólnoustrojowo i statyn. Mechanizm tej interakcji nie jest jeszcze znany (interakcja farmakodynamiczna, farmakokinetyczna czy mieszana). Zgłaszano przypadki rabdomiolizy (w tym śmiertelne) u pacjentów przyjmujących takie skojarzenie. U pacjentów, u których podawanie ogólnoustrojowo kwasu fusydowego jest konieczne, leczenie rozuwastatyną należy przerwać na czas przyjmowania kwasu fusydowego (patrz także punkt 4.4).

Związane z amlodypiną

Wpływ innych leków na amlodypinę

Inhibitory CYP3A4: Jednoczesne stosowanie z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 (inhibitory proteazy, azole przeciwgrzybicze, antybiotyki makrolidowe takie jak erytromycyna, klarytromycyna, werapamil lub diltiazem) może powodować znaczne zwiększenie ekspozycji na amlodypinę skutkując zwiększonym ryzykiem zmniejszenia ciśnienia tętniczego. Znaczenie kliniczne zmian w farmakokinetyce amlodypiny może być bardziej widoczne u pacjentów w

podeszłym wieku. Dlatego konieczna może być odpowiednia kontrola kliniczna oraz modyfikacja dawki.

Induktory CYP3A4: Stosowanie amlodypiny jednocześnie ze znanymi induktorami CYP3A4 może zmieniać jej stężenie w osoczu. Dlatego też, zarówno podczas stosowania amlodypiny razem z induktorami CYP3A4, a szczególnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. ryfampicyna, ziele dziurawca), jak i po jego zakończeniu, należy kontrolować ciśnienie krwi i rozważyć konieczność modyfikacji dawki.

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

Dantrolen (wlew): U zwierząt obserwowano śmiertelne przypadki migotania komór i zapaści krążeniowej powiązane z hiperkaliemią po zastosowaniu werapamilu i dantrolenu podanego dożylnie. Ze względu na ryzyko hiperkaliemii zaleca się unikanie jednoczesnego podawania antagonistów wapnia, takich jak amlodypina, u pacjentów podatnych na hipertermię złośliwą oraz podczas leczenia hipertermii złośliwej.

Wpływ amlodypiny na inne leki

Działanie obniżające ciśnienie krwi wywierane przez amlodypinę nasila działanie innych produktów leczniczych o właściwościach przeciwnadciśnieniowych.

Takrolimus: w przypadku równoczesnego podawania amlodypiny istnieje ryzyko podwyższonego stężenia takrolimusu we krwi. Aby uniknąć toksycznego działania takrolimusu, podawanie amlodypiny pacjentom leczonym takrolimusem wymaga monitorowania stężenia takrolimusu we krwi i, w razie konieczności, dostosowania dawki takrolimusu.

Inhibitory kinazy mTOR (ang. mammalian target of rapamycin kinase)

Inhibitory kinazy mTOR, np. syrolimus, temsyrolimus i ewerolimus są substratami CYP3A. Amlodypina jest słabym inhibitorem CYP3A. W przypadku jednoczesnego stosowania inhibitorów kinazy mTOR, amlodypina może zwiększać narażenie na te inhibitory.

Cyklosporyna: nie przeprowadzono badań interakcji pomiędzy cyklosporyną i amlodypiną u zdrowych ochotników lub jakiegokolwiek innej populacji, z wyjątkiem pacjentów po przeszczepieniu nerki, u których zaobserwowano zmienne zwiększenie stężenia cyklosporyny (przedział 0% - 40%). U pacjentów po przeszczepieniu nerki, stosujących amlodypinę, należy monitorować stężenie cyklosporyny, a w razie konieczności zmniejszyć jej dawkę.

Symwastatyna: Jednoczesne, wielokrotne podawanie dawek 10 mg amlodypiny i 80 mg symwastatyny prowadziło do zwiększenia o 77% ekspozycji na symwastatynę w porównaniu do monoterapii symwastatyną. U pacjentów przyjmujących amlodypinę należy ograniczyć dawkę symwastatyny do 20 mg na dobę.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produkt leczniczy Zahron Combi jest przeciwwskazany w ciąży i w czasie karmienia piersią (patrz

punkt 4.3).

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

Ciąża

Ponieważ cholesterol i inne produkty jego biosyntezy mają zasadnicze znaczenie dla rozwoju płodu, potencjalne ryzyko wynikające z zahamowania reduktazy HMG-CoA przeważa nad korzyściami płynącymi z leczenia w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dostarczają ograniczoną ilość danych dotyczących toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę podczas stosowania tego produktu leczniczego, leczenie należy natychmiast przerwać.

Karmienie piersią

Produkt leczniczy Zahron Combi jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią.

Amlodypina przenika do mleka ludzkiego. Oszacowano, że odsetek dawki, jaki przyjmuje niemowlę od karmiącej go piersią matki, mieści się w przedziale międzykwartylowym od 3% do 7%, przy czym wartość maksymalna wynosi 15%. Wpływ amlodypiny na organizm niemowląt jest nieznany.

Ograniczone dane pochodzące z opublikowanych doniesień wskazują, że rozuwastatyna jest obecna w mleku kobiet karmiących. Rozuwastatyna przenika do mleka samic szczura. Z uwagi na mechanizm działania rozuwastatyny, istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u niemowląt. Rozuwastatyna jest przeciwwskazana do stosowania w okresie laktacji.

Płodność

U niektórych pacjentów leczonych antagonistami wapnia obserwowano odwracalne zmiany biochemiczne w główkach plemników. Dane kliniczne dotyczące potencjalnego wpływu amlodypiny na płodność są niewystarczające. W jednym badaniu przeprowadzonym na szczurach zaobserwowano wystąpienie działań niepożądanych związanych z płodnością u samców (patrz punkt 5.3).

Brak znanego wpływu na płodność po zastosowaniu rozuwastatyny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zahron Combi wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu rozuwastatyny na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak właściwości farmakodynamiczne rozuwastatyny wskazują na niewielkie prawdopodobieństwo takiego wpływu. Podczas leczenia mogą wystąpić zawroty głowy, co należy wziąć pod uwagę w przypadku prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Amlodypina wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów stosujących amlodypinę, u których występują zawroty głowy, ból głowy, zmęczenie lub nudności, zdolność reagowania może być zaburzona. Należy zachować ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane które były obserwowane przy stosowaniu jednej z dwóch substancji czynnych (rozuwastatyny lub amlodypiny) mogą również wystąpić po zastosowaniu produktu Zahron Combi.

Najczęściej obserwowane działania niepożądane związane z leczeniem amlodypiną to: senność, zawroty głowy, ból głowy, kołatanie serca, nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), ból brzucha, nudności, obrzęk okolicy kostek, obrzęk oraz zmęczenie.

Działania niepożądane występujące po zastosowaniu rozuwastatyny są najczęściej łagodne i przemijające. Mniej niż 4% pacjentów leczonych rozuwastatyną, biorących udział w kontrolowanych badaniach klinicznych, musiało zakończyć udział w badaniu ze względu na wystąpienie działań niepożądanych.

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość	
		Rozuwastatyna	Amlodypina
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia	-	Bardzo rzadko
	Małopłytkowość	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne	-	Bardzo rzadko
	Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy	Rzadko	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Cukrzyca ¹	Często	-
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia snu (bezsenność, koszmary senne), depresja	Częstość nieznana	Niezbyt często
	Zmiany nastroju (w tym niepokój)	-	Niezbyt często
	Dezorientacja	-	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, ból głowy	Często	Często
	Omdlenie	-	Niezbyt często
	Senność	-	Często
	Drżenie, zaburzenia smaku, niedoczulica, parestezje	-	Niezbyt często
	Hipertonia	-	Bardzo rzadko
	Neuropatia obwodowa	Częstość nieznana	Bardzo rzadko
	Polineuropatia, utrata pamięci	Bardzo rzadko	-
	Miastenia	Częstość nieznana	-
	Zespół pozapiramidowy	-	Częstość nieznana
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia (w tym podwójne widzenie)	-	Często
	Miastenia oczna	Częstość	-

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość	
		Rozuwastatyna	Amlodypina
		nieznana	
Zaburzenia ucha i błędnika	Szumy uszne	-	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	-	Często
	Arytmia (w tym bradykardia, tachykardia komorowa i migotanie przedsionków)	-	Niezbyt często
	Zawał mięśnia sercowego	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyń	Zaczerwienienie twarzy	-	Często
	Niedociśnienie tętnicze	-	Niezbyt często
	Zapalenie naczyń krwionośnych	-	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Częstość nieznana	Często
	Zapalenie błony śluzowej nosa	-	Niezbyt często
	Kaszel	Częstość nieznana	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaburzenia rytmu wypróżnień (w tym biegunka i zaparcia)	-	Często
	Wymioty	-	Niezbyt często
	Ból brzucha	Często	Często
	Nudności	Często	Często
	Niestrawność,	-	Często
	Suchość w jamie ustnej	-	Niezbyt często
	Zapalenie błony śluzowej żołądka, przerost dziąseł	-	Bardzo rzadko
	Zaparcia	Często	
	Zapalenie trzustki	Rzadko	Bardzo rzadko
	Biegunka	Częstość nieznana	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zapalenie wątroby	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Żółtaczką	Bardzo rzadko	Bardzo rzadko
	Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych*	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	-	Niezbyt często
	Plamica, przebarwienie skóry, nadmierna potliwość, wysypka	-	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry, obrzęk Quinckego, nadwrażliwość na światło	-	Bardzo rzadko
	Wysypka	Niezbyt często	Niezbyt często
	Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często
	Pokrzywka	Niezbyt często	Niezbyt często
	Zespół Stevensa-Johnsona	Częstość nieznana	Bardzo rzadko
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka		Częstość nieznana
	Reakcja polekowa z eozynofilią i	Częstość nieznana	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość	
		Rozuwastatyna	Amlodypina
	objawami ogólnymi (DRESS)		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Obrzęk kostek	-	Często
	Bóle pleców	-	Niezbyt często
	Kurcze mięśni	-	Często
	Bóle mięśni	Często	Niezbyt często
	Miopatia (w tym zapalenie mięśni)	Rzadko	-
	Rabdomioliza	Rzadko	-
	Zespół toczniopodobny	Rzadko	-
	Zerwanie mięśnia	Rzadko	-
	Ból stawów	Bardzo rzadko	Niezbyt często
	Immunozależna miopatia martwicza	Częstość nieznana	-
	Zaburzenia ścięgien, niekiedy powikłane zerwaniem	Częstość nieznana	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia oddawania moczu, nocne oddawanie moczu, zwiększona częstotliwość oddawania moczu	-	Niezbyt często
	Krwiomocz	Bardzo rzadko	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zaburzenia potencji (impotencja)	-	Niezbyt często
	Ginekomastia	Bardzo rzadko	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia	Często	Często
	Zmęczenie	-	Często
	Obrzęk	Częstość nieznana	Bardzo często
	Ból w klatce piersiowej, ból, złe samopoczucie	-	Niezbyt często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała	-	Niezbyt często

¹ Częstość zależy od obecności lub braku czynników ryzyka (glikemia na czczo $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², zwiększone stężenie triglicerydów, nadciśnienie tętnicze).

* z powodu amlodypiny, w większości przypadków odpowiadające cholestazie

Tak jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, częstość działań niepożądanych zależy od dawki.

Opis wybranych działań niepożądanych związanych z rozuwastatyną

Działanie na nerki: U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano białkomocz, głównie pochodzenia kanalikowego, wykrywany testem paskowym. Przesunięcie ilości białka w moczu od „brak” lub „śląd” do „++” lub więcej stwierdzano w trakcie leczenia u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących dawki 10 mg i 20 mg oraz u około 3% pacjentów leczonych dawką 40 mg. U pacjentów otrzymujących dawkę 20 mg zwiększenie ilości białka było mniejsze: od „brak” lub „śląd” do „+”. W większości przypadków białkomocz zmniejsza się lub samoistnie ustępuje podczas leczenia. Dane z badań klinicznych i doświadczeń po wprowadzeniu produktu do obrotu nie wykazały związku przyczynowego między białkomoczem a ostrą lub postępującą chorobą nerek.

U pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano krwiomocz, a badania kliniczne wykazały niewielką częstość występowania tego objawu.

Działanie na mięśnie szkieletowe: U pacjentów leczonych rozuwastatyną we wszystkich dawkach, a

w szczególności w dawkach większych niż 20 mg, opisywano wpływ na mięśnie szkieletowe, np. bóle mięśniowe, miopatię (w tym zapalenie mięśni) oraz rzadko rabdomiolizę z ostrą niewydolnością nerek lub bez niej.

U pacjentów otrzymujących rozuwastatynę obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające. Jeśli aktywność kinazy kreatynowej zwiększy się do wartości $>5 \times \text{GGN}$, leczenie należy przerwać (patrz punkt 4.4).

Działanie na wątrobę: Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, u niewielkiej liczby pacjentów leczonych rozuwastatyną obserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz. W większości przypadków było ono łagodne, bezobjawowe i przemijające.

Podczas stosowania niektórych statyn zgłaszano następujące zdarzenia niepożądane:

- zaburzenia czynności seksualnych,
- w pojedynczych przypadkach - śródmiąższowa choroba płuc, szczególnie podczas długotrwałego leczenia (patrz punkt 4.4).

Częstość zgłaszania rabdomiolizy, ciężkich zdarzeń nerkowych i ciężkich zdarzeń wątrobowych (głównie zwiększona aktywność aminotransferaz) jest większa po podaniu dawki 40 mg.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49-21-301

fax: +48 22 49-21-309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Brak jest opublikowanych danych naukowych dotyczących przedawkowania rozuwastatyny. Dostępne dane dotyczące amlodypiny sugerują, że poważne przedawkowanie może spowodować nadmierne rozszerzenie naczyń obwodowych i prawdopodobnie odruchową tachykardię. Zgłaszano znaczne i prawdopodobnie długotrwałe niedociśnienie ogólnoustrojowe, aż do wstrząsu ze skutkiem śmiertelnym włącznie.

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

Leczenie

Nie ma swoistego leczenia w przypadku przedawkowania rozuwastatyny.

W razie przedawkowania należy przerwać leczenie produktem leczniczym Zahron Combi i wdrożyć leczenie podtrzymujące i objawowe. Należy kontrolować czynność wątroby oraz aktywność kinazy kreatynowej.

Istotne klinicznie niedociśnienie spowodowane przedawkowaniem amlodypiny wymaga aktywnego wsparcia układu krążenia, w tym częstej kontroli czynności serca i układu oddechowego, uniesienia kończyn oraz kontrolowania objętości płynów krążących i ilości wydalanego moczu. Środek zwężający naczynia krwionośne może być pomocny w przywróceniu napięcia ścian naczyń krwionośnych i ciśnienia krwi, pod warunkiem, że nie ma przeciwwskazań do jego użycia. Dożylna podanie glukonianu wapnia może pomóc odwrócić skutek blokady kanałów wapniowych.

W niektórych przypadkach może okazać się skuteczne płukanie żołądka. U zdrowych ochotników zastosowanie węgla do 2 godzin od podania 10 mg amlodypiny powodowało zmniejszenie szybkości jej wchłaniania.

Amlodypina w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, dlatego korzyści z zastosowania dializoterapii są mało prawdopodobne. Nie wydaje się, aby hemodializa była skuteczna w przypadku rozuwastatyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory reduktazy HMG-CoA, inne połączenia;
kod ATC: C10BX09

Sposób działania

Rozuwastatyna

Rozuwastatyna jest wybiórczym i kompetycyjnym inhibitorem reduktazy HMG-CoA, enzymu ograniczającego szybkość przemiany 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A do mewalonianu, prekursora cholesterolu. Rozuwastatyna działa przede wszystkim w wątrobie, narządzie docelowym dla leków zmniejszających stężenie cholesterolu.

Rozuwastatyna zwiększa ilość receptorów dla LDL na powierzchni komórek wątroby, co ułatwia wychwytywanie i katabolizm LDL oraz hamuje wytwarzanie VLDL w wątrobie, prowadząc do zmniejszenia całkowitej ilości cząsteczek VLDL i LDL.

Amlodypina

Amlodypina jest inhibitorem napływu jonów wapnia należącym do grupy dihydropirydyny (bloker wolnych kanałów wapniowych lub antagonisty jonów wapniowych) i hamuje przezłonowy napływ jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych.

Mechanizm działania przeciwnadciśnieniowego amlodypiny opiera się na bezpośrednim efekcie rozluźnienia mięśni gładkich naczyń. Dokładny mechanizm łagodzenia duszniczy bolesnej przez amlodypinę nie jest w pełni poznany, ale amlodypina zmniejsza całkowite obciążenie niedokrwieniem poprzez następujące dwa działania:

1. Amlodypina rozszerza tętniczki obwodowe, zmniejszając całkowity opór obwodowy (obciążenie następcze), który musi być pokonywany przez serce. Ponieważ utrzymuje się stała częstość pracy

serca, zmniejszenie siły skurczu serca prowadzi do mniejszego zużycia energii przez mięsień sercowy oraz mniejszego zapotrzebowania na tlen.

2. Mechanizm działania amlodypiny prawdopodobnie obejmuje także rozszerzenie głównych tętnic wieńcowych oraz tętniczek wieńcowych zarówno w obszarach niezmiennych, jak i zmienionych wskutek niedokrwienia. Konsekwencją rozszerzenia naczyń jest poprawa dopływu tlenu do mięśnia sercowego u pacjentów ze skurczem tętnic wieńcowych (angina Prinzmetala, tj. dławica odmienna).

Działanie farmakodynamiczne

Rozuwastatyna

Rozuwastatyna zmniejsza stężenie zwiększonej frakcji LDL-cholesterolu, cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz zwiększa stężenie frakcji HDL-cholesterolu. Rozuwastatyna powoduje zmniejszenie stężenia lipoproteiny ApoB, frakcji nieHDL-C, VLDL-C, VLDL-TG i zwiększa stężenie lipoproteiny ApoA-I (patrz Tabela 2). Rozuwastatyna zmniejsza również współczynniki LDL-C/HDL-C, całkowitego C/HDL-C, nieHDL-C/HDL-C oraz ApoB/ApoA-I.

Tabela 2. Reakcja na zastosowaną dawkę leku u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią typu IIa i IIb (uśredniona zmiana w procentach w odniesieniu do wartości początkowych)

Dawka	N	LDL-C	Całkowity-C	HDL-C	TG	nie HDL-C	ApoB	ApoA-I
Placebo	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0
5 mg	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10 mg	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20 mg	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40 mg	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

Działanie lecznicze jest osiągane w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia leczenia, a 90% maksymalnej odpowiedzi występuje w ciągu 2 tygodni. Pełna odpowiedź na leczenie występuje zazwyczaj w ciągu 4 tygodni i utrzymuje się po tym czasie.

Amlodypina

U pacjentów z nadciśnieniem dawkowanie raz na dobę zapewnia klinicznie istotne obniżenie ciśnienia krwi zarówno w pozycji leżącej, jak i stojącej, w okresie 24 godzin. Z uwagi na powolny początek działania, po podaniu amlodypiny nie obserwuje się gwałtownych spadków ciśnienia tętniczego.

U pacjentów z dusznicą bolesną podawanie amlodypiny raz na dobę zwiększa całkowity czas wysiłku, czas do wystąpienia bólu wieńcowego oraz czas do obniżenia odcinka ST o 1 mm, zmniejsza też częstość występowania dolegliwości wieńcowych oraz zmniejsza liczbę stosowanych tabletek nitrogliceryny.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Rozuwastatyna

Rozuwastatyna jest skuteczna u pacjentów z hipercholesterolemią występującą z hipertriglicydemią lub bez niej, niezależnie od rasy, płci, wieku, występowania chorób dodatkowych, takich jak cukrzyca, rodzinna hipercholesterolemia.

Dane z badań klinicznych fazy III zawierają dowody skuteczności rozuwastatyny w leczeniu większości pacjentów z hipercholesterolemią typu IIa i IIb (średnie podstawowe stężenie LDL-C około 4,8 mmol/L) zgodnie z zaleceniami Europejskiego Towarzystwa Arteriosklerozy (EAS, 1998). Około 80% pacjentów leczonych dawką 10 mg osiągnęło zalecany w wytycznych EAS cel terapii dla stężenia LDL-C (<3 mmol/L).

W dużym badaniu klinicznym, obejmującym 435 pacjentów z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią, podawano od 20 do 80 mg rozuwastatyny, zwiększając dawkę w sposób wymuszony. Wszystkie dawki produktu korzystnie działały na stężenie lipidów oraz osiągnięcie przez pacjenta celu terapii. Po zwiększeniu dawki dobowej do 40 mg (w ciągu 12 tygodni leczenia) stwierdzono zmniejszenie stężenia LDL-C o 53%. Stężenie LDL-C (<3 mmol/L), które jest celem terapii wg zaleceń EAS, osiągnęło trzydzieści trzy procent (33%) pacjentów.

W otwartym badaniu z zastosowaniem wymuszonego zwiększania dawki oceniano reakcję 42 pacjentów (w tym 8 pacjentów pediatrycznych) z rodzinną homozygotyczną hipercholesterolemią na leczenie rozuwastatyną w dawce od 20 do 40 mg. W ogólnej populacji stężenie LDL-C zmniejszyło się średnio o 22%.

Z badań klinicznych z udziałem ograniczonej liczby pacjentów wynika, że podawanie rozuwastatyny jednocześnie z fenofibratem skuteczniej zmniejsza stężenie triglicerydów oraz że stosowanie jednocześnie z kwasem nikotynowym zwiększa stężenie HDL-C (patrz punkt 4.4).

W badaniu: Justification for the Use of Statins In Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER), wpływ rozuwastatyny na występowanie dużych zdarzeń związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi o charakterze miażdżycowym został oceniony u 17802 mężczyzn (≥ 50 lat) i kobiet (≥ 60 lat).

Uczestnicy badania byli losowo przypisani do grupy stosującej placebo ($n=8901$) lub do grupy stosującej rozuwastatynę w dawce 20 mg raz na dobę ($n=8901$) a średni czas trwania badania wynosił 2 lata.

Stężenie cholesterolu LDL zmniejszyło się o 45% ($p<0,001$) w grupie stosującej rozuwastatynę w porównaniu z grupą kontrolowaną placebo.

Analiza „post-hoc” podgrupy wysokiego ryzyka złożonej z osób z wyjściowym współczynnikiem ryzyka według skali Framingham $>20\%$ (1558 pacjentów) wykazała statystycznie znaczącą redukcję ($p = 0,028$) złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar i zawał mięśnia sercowego dla rozuwastatyny w porównaniu z placebo. Bezwzględne Zmniejszenie Ryzyka (ARR) na 1000 pacjento-lat wyniosło 8,8. Całkowita śmiertelność pozostała niezmieniona w tej grupie pacjentów dużego ryzyka ($p=0,193$). Analiza „post-hoc” w podgrupie wysokiego ryzyka (9302 pacjentów) z wyjściową wartością ryzyka wg SCORE $\geq 5\%$ (ekstrapolowana dla pacjentów powyżej 65 lat) wykazała statystycznie znaczącą ($p=0,0003$) zmniejszenie złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, udar i zawał mięśnia sercowego dla rozuwastatyny w porównaniu z placebo. Bezwzględne zmniejszenie ryzyka wyniosło 5,1 na 1000 pacjento-lat. Całkowita śmiertelność pozostała niezmieniona w tej grupie pacjentów dużego ryzyka ($p=0,076$).

W badaniu JUPITER, 6,6% pacjentów stosujących rozuwastatynę i 6,2% przyjmujących placebo przerwało badanie ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania terapii były: ból mięśni (0,3% w grupie stosującej rozuwastatynę, 0,2% w grupie stosującej placebo), ból brzucha (0,03% w grupie stosującej rozuwastatynę, 0,02% w grupie stosującej placebo) i wysypka (0,02% w grupie stosującej rozuwastatynę, 0,03% w grupie stosującej placebo). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi występującymi z częstością większą lub zbliżoną do tej obserwowanej w przypadku placebo były infekcje układu moczowego (8,7% w grupie stosującej rozuwastatynę, 8,6% w grupie z placebo), zapalenia nosogardła (7,6% w przypadku rozuwastatyny, 7,2% w przypadku placebo), ból pleców (7,6% w grupie z rozuwastatyną, 6,9% w grupie z placebo) i ból mięśni (7,6% w przypadku rozuwastatyny, 6,6% w grupie placebo).

Amlodypina

Stosowanie u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca

Skuteczność amlodypiny w zapobieganiu zdarzeniom klinicznym u pacjentów z chorobą

niedokrwienne serca oceniano w niezależnym, wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo, z udziałem 1997 pacjentów o nazwie CAMELOT (*ang. Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*). Przez 2 lata, wśród uczestników badania 663 osoby otrzymywały amlodypinę w dawce 5–10 mg, 673 osoby otrzymywały enalapryl w dawce 10-20 mg, a 655 osób otrzymywało placebo, poza standardowym leczeniem obejmującym statyny, leki beta-adrenolityczne, leki moczopędne i aspirynę. Główne wyniki dotyczące skuteczności przedstawiono w Tabeli 3. Wyniki wskazują, że stosowanie amlodypiny związane było z rzadszymi hospitalizacjami z powodu dławicy piersiowej i rzadszym wykonywaniem zabiegów rewaskularyzacji u pacjentów z chorobą wieńcową.

Tabela 3. Częstość występowania istotnych efektów klinicznych w badaniu CAMELOT

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

Skróty: TIA- przemijający napad niedokrwienności

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością serca

Badania hemodynamiczne oraz próby wysiłkowe przeprowadzone u pacjentów z niewydolnością serca klasy II-IV wg NYHA wykazały, że amlodypina nie prowadzi do pogorszenia stanu klinicznego, określonego poprzez zdolność do wykonywania wysiłku fizycznego, wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory oraz nasilenie objawów klinicznych.

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

W dalszej obserwacji w długookresowym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (PRAISE-2), stosowanie amlodypiny u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością serca (NYHA III i IV) bez objawów lub cech sugerujących podłoże niedokrwienne choroby, leczonych ustalonymi dawkami

inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE), glikozydów naparstnicy i leków moczopędnych, amlodypina nie miała wpływu na śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W tej samej grupie pacjentów, przyjmowanie amlodypiny związane było ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia obrzęku płuc.

Leczenie zapobiegające występowaniu zawału serca (ALLHAT)

Przeprowadzono randomizowane, kontrolowane metodą podwójnie ślepej próby badanie, dotyczące zachorowalności i śmiertelności, pod nazwą „Leczenie hipotensyjne i obniżające stężenie lipidów w celu zapobiegania występowaniu zawału serca” (ang. *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack - ALLHAT*), w celu porównania nowych metod leczenia: amlodypiną 2,5-10 mg/d (antagonista wapnia) lub lizynoprylem 10-40 mg/d (inhibitor ACE) - jako leczenia pierwszego rzutu, z leczeniem tiazydowym lekiem moczopędnym, chlorotalidonem, w dawce 12,5-25 mg na dobę, w łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniu tętniczym.

Ogółem 33 357 pacjentów w wieku 55 lat i powyżej, z nadciśnieniem tętniczym, losowo przydzielono do grup i obserwowano średnio przez 4,9 roku. U pacjentów występował co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka rozwoju choroby wieńcowej: uprzedni zawał serca lub udar (ponad 6 miesięcy przed włączeniem do badania) albo wywiad dotyczący innego epizodu związanego z miażdżycą naczyń (ogółem 51,5%), cukrzyca typu 2 (36,1%), stężenie cholesterolu HDL <35 mg/dl (11,6%), przerost lewej komory stwierdzony elektro- lub echokardiograficznie (20,9%), palenie papierosów (21,9%).

Pierwotnym punktem końcowym była łączna liczba zgonów z powodu choroby wieńcowej oraz zawałów serca niezakończonych zgonem pacjenta. Nie obserwowano istotnej różnicy w częstości wystąpienia pierwotnego punktu końcowego pomiędzy leczeniem amlodypiną i chlorotalidonem: RR 0,98, 95% CI (0,90-1,07), p=0,65. W obrębie wtórnego punktu końcowego, częstość występowania niewydolności serca (element złożonego sercowo-naczyniowego punktu końcowego) była znacznie większa w grupie pacjentów otrzymujących amlodypinę, w porównaniu do chlorotalidonu (10,2% wobec 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] p<0,001). Jednakże nie obserwowano różnic w śmiertelności ogólnej (bez względu na przyczynę) pomiędzy grupami, w których stosowano amlodypinę i chlorotalidon: RR 0,96 95%, CI [0,89-1,02], p=0,20.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie, dystrybucja

Rozuwastatyna/amlodypina

Szybkość i stopień wchłaniania produktu leczniczego Zahron Combi są równoważne z biodostępnością rozuwastatyny i amlodypiny podawanych jako osobne leki. W badaniu dotyczącym farmakokinetyki, jednoczesne podanie 10 mg amlodypiny powodowało 1,2-krotny oraz 1,1-krotny wzrost odpowiednio stężenia maksymalnego C_{max} oraz wartości AUC rozuwastatyny.

Rozuwastatyna

Po podaniu doustnym rozuwastatyna osiąga maksymalne stężenie w osoczu po upływie około 5 godzin. Całkowita biodostępność wynosi około 20%. Rozuwastatyna jest w znacznym stopniu wychwytywana przez wątrobę, która jest głównym miejscem syntezy cholesterolu i usuwania frakcji LDL cholesterolu. Objętość dystrybucji rozuwastatyny wynosi około 134 l. Około 90% rozuwastatyny wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami.

Amlodypina

Po podaniu doustnym w dawkach terapeutycznych amlodypina jest dobrze wchłaniana, osiągając maksymalne stężenie we krwi w ciągu 6-12 godzin od podania dawki. Bezwzględna biodostępność jest szacowana na 64-80%. Objętość dystrybucji wynosi około 21 l/kg. Badania *in vitro* wykazały, że

około 97,5% znajdującej się w krwiobiegu amlodypiny ulega związaniu z białkami osocza. Biodostępność amlodypiny nie ulega zmianie pod wpływem pokarmu.

Metabolizm, eliminacja

Rozuwastatyna

Rozuwastatyna jest metabolizowana w ograniczonym stopniu (około 10%). Badania metabolizmu *in vitro* z użyciem ludzkich hepatocytów wskazują, że rozuwastatyna jest słabym substratem dla enzymów układu cytochromu P450 biorących udział w metabolizmie. W metabolizmie rozuwastatyny bierze udział głównie izoenzym CYP2C9, a w mniejszym stopniu izoenzymy 2C19, 3A4 i 2D6. Głównymi wykrytymi metabolitami są pochodne N-demetylowe i laktonowe. Metabolit N-demetylowy jest około 50% mniej aktywny niż rozuwastatyna, a metabolit w postaci laktonu jest uważany za nieaktywny klinicznie. Rozuwastatyna hamuje ponad 90% aktywności krążącej reduktazy HMG-CoA. Około 90% dawki rozuwastatyny jest wydalone w postaci niezmienionej z kałem (zarówno wchłonięta, jak i niewchłonięta substancja czynna), a pozostała część jest wydalana z moczem. Około 5% jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji wynosi około 20 godzin. Okres ten nie zwiększa się po podaniu większych dawek. Średnia wartość geometryczna klirensu osoczkowego wynosi około 50 l/h (współczynnik odchylenia 21,7%). Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, wychwyt wątrobowy rozuwastatyny odbywa się przy użyciu transportera błonowego OATP-C. Jest to ważny transporter w procesie eliminacji rozuwastatyny w wątrobie.

Amlodypina

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

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja ustrojowa na rozuwastatynę zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Parametry farmakokinetyczne nie zmieniają się po wielokrotnym podaniu dawek dobowych.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek i płeć

Nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu wieku i płci na właściwości farmakokinetyczne rozuwastatyny u dorosłych. Farmakokinetyka rozuwastatyny u dzieci i młodzieży z heterozygotyczną hipercholesterolemią rodzinną była podobna do farmakokinetyki u dorosłych ochotników.

Czas do uzyskania maksymalnego stężenia amlodypiny w osoczu jest podobny u osób w podeszłym wieku i młodszych. U pacjentów w podeszłym wieku klirens amlodypiny ma tendencję do zmniejszania się, z towarzyszącym zwiększeniem AUC oraz okresu półtrwania w fazie eliminacji. Zwiększenie AUC i okresu półtrwania w fazie eliminacji u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca było zgodne z oczekiwaniami dla grupy wiekowej objętej badaniem.

Rasa

Badania farmakokinetyki pokazują około dwukrotne zwiększenie średniej wartości AUC i C_{max} u pacjentów pochodzących z Azji (Japończyków, Chińczyków, Filipińczyków, Wietnamczyków i Koreańczyków) w porównaniu z rasą kaukaską. U ras azjatyckich i hinduskich stwierdza się około 1,3-krotne zwiększenie mediany wartości AUC i C_{max} . Badania farmakokinetyczne nie wykazały

istotnych klinicznie różnic między populacją rasy kaukaskiej i czarnej.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach u osób z zaburzeniami czynności nerek o różnym nasileniu stwierdzono, że łagodna do umiarkowanej choroba nerek nie wpływa na stężenie rozuwastatyny lub N-demetylowego metabolitu w osoczu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) stwierdzono trzykrotne zwiększenie stężenia rozuwastatyny w osoczu i dziewięciokrotne zwiększenie stężenia metabolitu N-demetylowego w porównaniu z wartościami u zdrowych ochotników. U pacjentów poddawanych hemodializie stężenie rozuwastatyny w stanie stacjonarnym było o około 50% większe niż u zdrowych ochotników.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o różnym nasileniu nie stwierdzono zwiększonej ekspozycji na rozuwastatynę, u pacjentów z 7 lub mniej punktami w skali Childa-Pugha. Jednak u dwóch pacjentów z 8 i 9 punktami w skali Childa-Pugha stwierdzono co najmniej dwukrotne zwiększenie ekspozycji ustrojowej w porównaniu z pacjentami o mniejszej liczbie punktów w skali Childa-Pugha. Brak doświadczeń u pacjentów z wynikiem powyżej 9 punktów w skali Childa-Pugha.

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

Polimorfizm genetyczny

Rozmieszczenie inhibitorów reduktazy HMG-CoA, w tym rozuwastatyny, związane jest z czynnością białek transportujących OATP1B1 oraz BCRP kodowanych przez gen SLCO1B1 (OATP1B1) i gen ABCG2 (BCRP). Niektóre warianty tych genów, takie jak: SLCO1B1 c.521CC oraz ABCG2 c.421AA są związane z około 1,6 większą ekspozycją (AUC) lub odpowiednio 2,4-krotnie wyższą ekspozycją, w porównaniu z genotypami SLCO1B1 c.521TT lub ABCG2 c.421CC. U pacjentów, u których stwierdzono genotypy SLCO1B1 c.521CC lub ABCG2 c.421AA, zalecane jest stosowanie mniejszej dawki rozuwastatyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rozuwastatyna

Dane przedkliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, genotoksyczności i możliwego działania rakotwórczego, nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi. Nie przeprowadzono swoistych badań wpływu na hERG. Działaniami niepożądanymi, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, ale które występowały u zwierząt przy ekspozycji zbliżonej do uzyskiwanej w warunkach klinicznych, były: stwierdzane w badaniach toksyczności po wielokrotnym dawkowaniu zmiany histopatologiczne w wątrobie (prawdopodobnie skutek działania farmakologicznego rozuwastatyny) u myszy i szczurów oraz w mniejszym stopniu wpływ na pęcherzyk żółciowy u psów, ale nie u małp. Ponadto toksyczne działanie większych dawek leku na jądra obserwowano u małp i psów. W badaniach na szczurach obserwowano toksyczny wpływ na reprodukcję, polegający na zmniejszeniu wielkości miotu, masy ciała i przeżycia nowo narodzonych szczurów, podczas stosowania dawek toksycznych dla matki, gdy ekspozycja ogólnoustrojowa była kilkakrotnie większa niż poziom terapeutyczny.

Amlodypina

Toksyczny wpływ na płodność

Badania wpływu na rozród prowadzone u szczurów i myszy wykazały opóźnienie daty porodu,

wydłużenie czasu trwania porodu i zmniejszoną przeżywalność potomstwa po zastosowaniu amlodypiny w dawkach około 50 razy większych niż maksymalna zalecana dawka dla ludzi, w przeliczeniu na mg/kg masy ciała.

Zaburzenia płodności

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

Rakotwórczość, mutageneza

U szczurów i myszy otrzymujących amlodypinę w karmie przez dwa lata, w ilości tak dobranej, aby zapewnić dawkę dobową 0,5, 1,25 i 2,5 mg/kg/dobę, nie stwierdzono cech działania rakotwórczego. Największa dawka (która w przypadku myszy była zbliżona, a u szczurów dwukrotnie* większa od maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi, wynoszącej 10 mg, w przeliczeniu na mg/m^2 powierzchni ciała) była zbliżona do maksymalnej tolerowanej dawki dla myszy, ale nie dla szczurów. W badaniach mutagenności nie stwierdzono działań związanych z podawanym lekiem na poziomie genów ani chromosomów.

* Na podstawie masy ciała pacjenta wynoszącej 50 kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

skrobia kukurydziana,
skrobia żelowana, kukurydziana,
celuloza mikrokrystaliczna,
krospowidon (typ A),
sodu stearylofumaran

Otoczka kapsułki:

żelatyna,
tytanu dwutlenek (E171)

Korpus kapsułki (tusz czerwony):

szelak,
glikol propylenowy (E1520)
amonowy wodorotlenek,
żelaza tlenek czerwony (E172),
potasu wodorotlenek (E525)

Wieżyczko kapsułki (tusz zielony):

szelak,

tytanu dwutlenek (E171),
indygokarmin (E132),
żelaza tlenek żółty (E172),
amonowy wodorotlenek,
glikol propylenowy (E1520)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 kapsulek w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.

Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A

05-152 Czosnów

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24661 - 10 mg + 5 mg

Pozwolenie nr 24662 - 10 mg + 10 mg

Pozwolenie nr 24663 - 20 mg + 5 mg

Pozwolenie nr 24664 - 20 mg + 10 mg

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.04.2018

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

04.11.2025