

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

DICARTIL 10 mg/10 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg amlodipínu (ako amlodipínium-bezylát) a 10 mg atorvastatínu (ako trihydrát vápenatej soli atorvastatínu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Modré filmom obalené tablety oválneho tvaru označené „CDT 101“ na jednej strane a bez označenia na strane druhej.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

DICARTIL je indikovaný v prevencii kardiovaskulárnych príhod u hypertonických pacientov s tromi súbežne prítomnými kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, s normálnymi až mierne zvýšenými hladinami cholesterolu, bez klinicky zjavnej ischemickej choroby srdca, kde sa v súhlase so súbežnými odporúčaniami pre liečbu považuje kombinované použitie amlodipínu a malej dávky atorvastatínu za vhodné (pozri časť 5.1).

DICARTIL sa má použiť, keď je odpoveď na diétu a ďalšie nefarmakologické opatrenia neadekvátne.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

DICARTIL je určený na perorálne použitie.

Obvyklá začiatková dávka je 5 mg/10 mg jedenkrát denne.

Ak sa zistí, že u pacienta je potrebné väčšie zníženie krvného tlaku, môže sa podávať 10 mg/10 mg jedenkrát denne.

Dávky sa môžu užiť kedykoľvek počas dňa s jedlom alebo bez jedla.

DICARTIL sa môže používať buď samotný alebo v kombinácii s antihypertenzívami, ale nesmie sa použiť v kombinácii s iným blokátorom kalciového kanála alebo s iným statínom.

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava dávky (pozri časti 4.4. a 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

DICARTIL je kontraindikovaný u pacientov s akútnym ochorením pečene (pozri časť 4.3).

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť DICARTILU u detí a dospievajúcich neboli stanovené. Z tohto dôvodu sa použitie u týchto skupín obyvateľstva neodporúča.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

#### *Súbežné podávanie s inými liekmi*

Ak sa používa súbežne s cyklosporínom, dávka atorvastatínu nesmie prekročiť 10 mg (pozri časť 4.5).

U pacientov užívajúcich antivirotiká proti hepatitíde typu C, elbasvir/grazoprevir alebo letermovir na profylaxiu cytomegalovirusovej infekcie súbežne s atorvastatínom, nemá dávka atorvastatínu presiahnuť 20 mg/deň (pozri časti 4.4 a 4.5).

Použitie atorvastatínu sa neodporúča u pacientov, ktorí užívajú letermovir súbežne s cyklosporínom (pozri časti 4.4 a 4.5).

### **4.3 Kontraindikácie**

DICARTIL je kontraindikovaný u pacientov:

- ktorí majú precitlivenosť na dihydropyridíny\*, na liečivá amlodipín a atorvastatín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- ktorí majú aktívne ochorenie pečene alebo neobjasnené pretrvávajúce zvýšenie sérových transamináz na viac ako trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt
- počas gravidity, v období dojčenia a u žien v reprodukčnom veku, ktoré nepoužívajú vhodnú antikoncepciu (pozri časť 4.6)
- v kombinácii s itraconazolom, ketokonazolom a telitromycínom (pozri časť 4.5)
- ktorí majú závažnú hypotenziu
- ktorí majú šok (vrátane kardiogénneho šoku)
- ktorí majú obštrukciu ejekčnej časti ľavej komory (napr. aortálnu stenózu závažného stupňa)
- ktorí majú hemodynamicky nestabilné srdcové zlyhávanie srdca po akútnom infarkte myokardu
- liečených antivirotikami proti hepatitíde typu C glekaprevirom/pibrentasvirom

\* amlodipín je dihydropyridínový blokátor kalciového kanála

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Zlyhávanie srdca

Pacientov so zlyhávaním srdca treba liečiť opatrne. V dlhodobej placebom kontrolovanej štúdiu u pacientov so závažným zlyhávaním srdca (NYHA trieda III a IV) bola hlásená vyššia incidencia pľúcneho edému v skupine liečenej amlodipínom ako v placebovej skupine (pozri časť 5.1). Blokátory kalciových kanálov, vrátane amlodipínu, sa majú používať opatrne u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca, pretože môžu zvyšovať riziko budúcich kardiovaskulárnych udalostí a mortality.

#### Porucha funkcie pečene

Pečeňové testy sa majú urobiť pred začiatkom liečby, pravidelne počas liečby a pacientom, u ktorých sa objavia akékoľvek znaky alebo príznaky ukazujúce na poruchu funkcie pečene. V prípade zvýšených hladín transamináz sa má pacient sledovať až do momentu, kým sa abnormality neupravia.

Ak zvýšenie ALT alebo AST o viac ako trojnásobok hornej hranice normálnych hodnôt (ULN) pretrváva, liečba sa má prerušiť.

U pacientov s poruchou funkcie pečene je polčas amlodipínu predĺžený a hodnoty AUC sú vyššie; odporúčania pre dávkovanie sa nestanovili.

Kvôli atorvastatínovej zložke sa má DICARTIL používať opatrne u pacientov, ktorí konzumujú značné množstvo alkoholu, u pacientov s poruchou funkcie pečene, a/alebo ktorí majú v anamnéze ochorenie pečene.

#### Vplyv na kostrové svalstvo

Atorvastatín, podobne ako iné inhibítory HMG-CoA-reduktázy, môže postihnúť kostrové svalstvo a spôsobiť myalgiu, myozitídu a myopatiu, ktoré sa môžu v zriedkavých prípadoch ďalej vyvinúť do rabdomyolýzy, ktorá je charakterizovaná výrazným zvýšením hodnôt CK (> 10-násobok ULN), myoglobínúriou a myoglobínúriou, a ktorá môže viesť ku zlyhaniu obličiek a v zriedkavých prípadoch môže skončiť fatálne.

Pravidelná kontrola hladín CK alebo iných svalových enzýmov sa neodporúča u asymptomatických pacientov liečených statínmi. Monitorovanie CK sa odporúča pred začatím akejkoľvek liečby statínmi a počas liečby statínom u pacientov s predisponujúcimi faktormi pre rabdomyolýzu a u tých, ktorí majú svalové príznaky (pozri nižšie).

Počas liečby alebo po liečbe niektorými statínmi boli hlásené veľmi zriedkavé prípady nekrotizujúcej myopatie sprostredkovanej imunitným systémom (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM). IMNM je klinicky charakterizovaná pretrvávajúcou slabosťou proximálnych svalov a zvýšenou sérovou hladinou kreatínkinázy, ktoré pretrvávajú napriek ukončeniu liečby statínmi, pozitívnej anti-HMG-CoA-reduktázovej protilátke a zlepšeniu pomocou imunosupresív.

#### *Pred liečbou*

DICARTIL sa má predpisovať s opatnosťou u pacientov s predisponujúcimi faktormi pre rabdomyolýzu. Hodnoty kreatínkinázy (CK) sa majú vyšetriť pred začiatkom liečby statínmi v nasledovných prípadoch/situáciách:

- porucha funkcie obličiek;
- hypotyreóza;
- výskyt dedičných svalových porúch/ochorení v osobnej alebo rodinnej anamnéze;
- pozitívna anamnéza výskytu svalovej toxicity v súvislosti so statínmi alebo fibrátmi v minulosti;
- pozitívna anamnéza výskytu ochorenia pečene a/alebo pitia väčšieho množstva alkoholu.
- u starších pacientov (vek > 70 rokov), má sa zvážiť nutnosť takéhoto vyšetrenia, a to v závislosti od prítomnosti ostatných predispozičných faktorov pre vznik rabdomyolýzy
- situácie, kedy môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických hladín, ako sú interakcie (pozri časť 4.5) a osobitné skupiny pacientov vrátane genetických podskupín (pozri časť 5.2)

V takýchto prípadoch sa musí zvážiť riziko liečby vo vzťahu k možnému prínosu a odporúča sa klinické monitorovanie.

Ak sú hodnoty CK na začiatku sledovania signifikantne zvýšené (> 5-násobok ULN), liečba sa nemá začať.

#### *Stanovenie hladiny kreatínkinázy*

Kreatínkináza (CK) sa nemá stanoviť po namáhavom cvičení alebo v prípade prítomnosti akejkoľvek hodnovernej alternatívnej príčiny zvýšenia CK, keďže to sťažuje interpretáciu výsledkov. Ak sú hodnoty CK na začiatku sledovania signifikantne zvýšené (> 5-násobok ULN), musia sa jej hodnoty systematicky opäť stanoviť o 5 až 7 dní neskôr, aby sa potvrdili výsledky.

#### *Počas liečby*

- Pacienti musia byť požiadaní, aby okamžite hlásili nevysvetlené bolesti svalov, svalové kŕče alebo svalovú slabosť, zvlášť, ak sú správaním nevoľnosťou alebo horúčkou.

- Ak sa takéto príznaky vyskytnú počas liečby pacienta s DICARTILOM, musia sa stanoviť jeho hodnoty CK. Ak sa zistí, že tieto hodnoty sú signifikantne zvýšené ( $> 5$ -násobok ULN), liečba sa musí ukončiť.
- Ak sú svalové príznaky závažné a zapríčiňujú každodenné ťažkosti, dokonca aj keď sú hodnoty CK zvýšené na  $\leq 5 \times$  ULN, má sa zväžiť prerušenie liečby.
- Ak príznaky ustúpia a hodnoty CK sa vrátia k normálu, potom možno zväžiť opätovné nasadenie DICARTILU pri najmenších dávkach s prísny monitorovaním.
- Liečba DICARTILOM sa musí prerušiť, ak dôjde k významnému zvýšeniu hodnôt CK ( $> 10$ -násobok ULN), alebo v prípade diagnostikovanej či suspektnej rabdomyolýzy.

Amlodipín nemá vplyv na laboratórne parametre.

### Súbežná liečba s inými liekmi

Podobne, ako v prípade ďalších liekov zo skupiny statínov, je riziko rabdomyolýzy zvýšené, keď sa DICARTIL podáva súbežne s niektorými liekmi, ktoré môžu zvyšovať plazmatické koncentrácie atorvastatínu, ako sú: silné inhibítory CYP3A4 alebo transportných proteínov (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, letermovir a inhibítory HIV proteáz vrátane ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru, tipranaviru/ritonaviru, atď.). Riziko myopatie môže byť zvýšené aj pri súbežnom používaní gemfibrozilu a iných derivátov kyseliny fibrovej, antivirotik na liečbu hepatitídy typu C (HCV) (napr. boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, ledipasvir/sofosbuvir), erytromycínu, niacínu, ezetimibu alebo kolchicínu. Ak je to možné, namiesto týchto liekov sa majú zväžiť alternatívne (neinteragujúce) terapie.

V prípadoch, kde je súbežné podávanie týchto liekov s DICARTILOM nevyhnutné, má sa starostlivo zväžiť prínos a riziko súbežnej liečby a odporúča sa primerané klinické monitorovanie týchto pacientov (pozri časť 4.5).

DICARTIL sa nesmie podávať počas systémovej liečby kyselinou fusidovou alebo do 7 dní od ukončenia liečby kyselinou fusidovou. U pacientov, kde systémovej liečba kyselinou fusidovou sa považuje za esenciálnu, liečba statínmi sa má prerušiť počas celého trvania liečby kyselinou fusidovou. Zaznamenali sa prípady rabdomyolýzy (vrátane niekoľkých fatalít) u pacientov užívajúcich kyselinu fusidovú v kombinácii so statínmi (pozri časť 4.5). Pacient má byť upozornený, aby okamžite vyhľadal lekársku pomoc, pokiaľ sa u neho prejavia príznaky svalovej slabosti, bolesť alebo citlivosť.

Liečba statínmi sa môže obnoviť 7 dní po podaní poslednej dávky kyseliny fusidovej.

Za mimoriadnych okolností, kde je potrebné predĺžiť systémovej liečbu kyselinou fusidovou, napr. v prípade liečby závažných infekcií, potreba súbežného podávania DICARTILU a kyseliny fusidovej sa má zväžiť pre každý prípad zvlášť a pod prísny lekársky dohľadom.

### Prevenencia cievnej mozgovej príhody agresívnym znížením hladín cholesterolu (SPARCL - Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels)

V *post-hoc* analýze podtypov cievnej mozgovej príhody u pacientov bez ischemickej choroby srdca (ICHs), ktorí nedávno prekonali cievnu mozgovú príhodu alebo tranzitórny ischemický atak (TIA), bol v porovnaní s placebom vyšší výskyt hemoragických cievnych mozgových príhod (NCMP) u pacientov, ktorí začali liečbu atorvastatínom v dávke 80 mg. Zvýšené riziko sa pozorovalo zvlášť u pacientov s hemoragickou NCMP v anamnéze alebo lakunárnym mozgovým infarktom pri vstupe do štúdie. U pacientov s prekonanou hemoragickou NCMP alebo lakunárnym mozgovým infarktom je

pomer rizika a prínosu 80 mg atorvastatínu neistý, a preto sa pred začatím liečby musí starostlivo zvážiť možné riziko hemoragickej NCMP (pozri časť 5.1).

### Intersticiálne ochorenie pľúc

Pri používaní statínov, hlavne pri dlhodobej liečbe, boli hlásené výnimočné prípady výskytu intersticiálneho ochorenia pľúc (pozri časť 4.8). Medzi prejavy patrí dyspnoe, suchý (neproduktívny) kašeľ a celkové zhoršenie zdravotného stavu (únava, chudnutie a horúčka). Ak je podozrenie, že sa u pacienta prejavilo intersticiálne ochorenie pľúc, je nutné prerušiť liečbu statínmi.

### Diabetes mellitus

Niektoré dôkazy naznačujú, že statíny ako skupina zvyšujú hladinu glukózy v krvi a u niektorých pacientov s vysokým rizikom vzniku diabetu môžu vyvolať úroveň hyperglykémie, pri ktorej je potrebná štandardná liečba diabetu. Nad týmto rizikom však prevažuje zníženie vaskulárneho rizika statínmi a preto nemá byť dôvodom pre ukončenie liečby. U rizikových pacientov (s hladinami glykémie nalačno medzi 5,6 a 6,9 mmol/l, BMI>30kg/m<sup>2</sup>, zvýšenými triglyceridmi, hypertenziou) je potrebné sledovať klinický stav aj biochemické parametre v súlade s miestnymi odporúčaniami.

### Myasténia gravis

V niekoľkých prípadoch bolo hlásené, že statíny vyvolávajú de novo alebo zhoršujú už existujúcu myasténiu gravis alebo očné myasténiu (pozri časť 4.8). Dicartil sa má v prípade zhoršenia príznakov vysadiť. Boli hlásené rekurencie po (opätovnom) podaní rovnakého alebo iného statínu.

### Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Interakcie súvisiace s kombinovaným liekom

Údaje zo štúdie zaoberajúcej sa liekovou interakciou pri použití 10 mg amlodipínu a 80 mg atorvastatínu u zdravých jedincov naznačujú, že farmakokinetika amlodipínu sa nemení, keď sa lieky podávajú súbežne. Nebol pozorovaný žiaden vplyv amlodipínu na C<sub>max</sub> atorvastatínu, ale AUC atorvastatínu sa v prítomnosti amlodipínu zvýšila o 18 % (IC<sub>90</sub> % [109 – 127 %]).

S DICARTILOM a inými liekmi neboli vykonané žiadne štúdie zaoberajúce sa liekovými interakciami, hoci štúdie boli vykonané s atorvastatínom a amlodipínom samostatne, ako je to popísané ďalej:

### Interakcie súvisiace s amlodipínom

#### *Neodporúčaná kombinácia*

#### Dantrolén (infúzia)

U zvierat sa pozorovala letálna ventrikulárna fibrilácia a kardiovaskulárny kolaps v súvislosti s hyperkaliémiou po podaní verapamilu a intravenózneho dantrolénu. Vzhľadom na riziko hyperkaliémie sa odporúča vyhýbať sa súbežnému podávaniu blokátorov kalciových kanálov, ako je amlodipín, u pacientov s podozrením na malígnu hypertermiu a pri liečbe malígnej hypertermie. Na základe extrapolácie sa má kombinácii amlodipínu a dantrolénu vyhnúť (pozri časť 4.4).

### *Kombinácie vyžadujúce opatrnosť*

#### *Baklofén*

Zvýšenie antihypertenzného účinku. Monitorovanie arteriálneho tlaku a úprava dávky antihypertenzíva, ak je to potrebné.

#### *Inhibítory CYP3A4*

Súbežné používanie amlodipínu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (inhibítormi proteázy, azolovými antimykotikami, makrolidmi ako je erytromycín alebo klaritromycín, verapamil alebo diltiazem) môže spôsobiť významné zvýšenie expozície amlodipínu, ktoré vedie k zvýšenému riziku hypotenzie. Klinická interpretácia týchto zmien FK môže byť výraznejšia u starších osôb. Z toho dôvodu môže byť potrebné klinické sledovanie a úprava dávky.

#### *Induktory CYP3A4*

Pri súbežnom podávaní známych induktorov CYP3A4 sa môže meniť plazmatická koncentrácia amlodipínu. Preto sa má v prípade súbežného podávania najmä so silnými induktormi CYP3A4 (napr. rifampicín, *Hypericum perforatum* – ľubovník bodkovaný) monitorovať krvný tlak a zväziť regulácia dávkovania počas takejto súbežnej liečby aj po nej.

Podávanie amlodipínu s grapefruitom alebo grapefruitovou šťavou sa neodporúča, pretože u niektorých pacientov sa môže biologická dostupnosť zvýšiť, čo má za následok zvýšenie účinkov znižujúcich krvný tlak.

#### *Vplyv amlodipínu na iné lieky*

Účinky amlodipínu znižujúce krvný tlak zvyšujú účinky iných liekov s antihypertenzívnymi vlastnosťami.

#### *Takrolimus*

Hrozí riziko zvýšenia hladín takrolimu v krvi, ak je súbežne podávaný s amlodipínom, avšak farmakokinetika tejto interakcie nie je úplne objasnená. Aby sa zabránilo toxicite takrolimu, pri podávaní amlodipínu u pacientov liečených takrolimom je potrebné sledovať hladiny takrolimu v krvi a ak je to potrebné, upraviť dávky takrolimu.

#### *mTOR inhibítory (Mechanistic Target of Rapamycin)*

mTOR inhibítory ako sú sirolimus, temsirolimus a everolimus predstavujú CYP3A substráty. Amlodipín je slabý CYP3A inhibítor. Pri súbežnom používaní s mTOR inhibítormi, môže amlodipín zvýšiť expozíciu mTOR inhibítorov.

V klinických interakčných štúdiách amlodipín neovplyvňoval farmakokinetiku atorvastatínu, digoxínu alebo warfarínu.

#### *Kombinácie, ktoré treba zväziť*

##### *Alfa-1-blokátory v urológii (prazosín, alfuzosín, doxazosín, tamsulozín, terazosín)*

Zvýšenie hypotenzného účinku. Riziko závažnej ortostatickej hypotenzie.

##### *Amifostín*

Zvýšenie hypotenzného účinku ako prídavného nežiaduceho účinku.

##### *Imipramínové antidepresíva, neuroleptiká*

Zvýšený antihypertenzný účinok a riziko ortostatickej hypotenzie (aditívny účinok).

##### *Betablokátory pri zlyhávaní srdca (bisoprolol, karvedilol, metoprolol)*

Riziko hypotenzie a srdcového zlyhávania u pacientov s latentným alebo nekontrolovaným zlyhávaním srdca (*in vitro* negatívny inotropný účinok dihydropyridínov, odlišný v závislosti od lieku,

ktorý môže prispievať k negatívnemu inotropnému účinku betablokátorov). Prítomnosť liečby betablokátorom môže minimalizovať reflexnú reakciu sympatika, ktorá sa môže objaviť v prípade nadmernej hemodynamickej odozvy.

#### *Kortikosteroid, tetrakozaktid*

Zníženie antihypertenzného účinku (zadržiavanie vody a sodíka ako účinok kortikosteroidov).

#### *Iné antihypertenzíva*

Súbežné použitie amlodipínu s iným antihypertenzívom (betablokátorom, blokátorom angiotenzínu II, diuretikom, ACE inhibítorom) môže zvýšiť hypotenzívny účinok amlodipínu. Liečbu trinitrátmi, nitrátmi alebo inými vazodilatanciami je potrebné starostlivo zvážiť.

#### *Sildenafil*

Jednotlivá dávka 100 mg sildenafilu u pacientov s esenciálnou hypertenziou nemala žiadny vplyv na farmakokinetické parametre amlodipínu. Keď sa amlodipín a sildenafil použili v kombinácii, každý z nich nezávisle uplatnil svoj vlastný antihypertenzný účinok.

#### *Cyklosporín*

S cyklosporínom a amlodipínom sa nevykovali žiadne liekové interakčné štúdie u zdravých dobrovoľníkov ani v inej populácii s výnimkou pacientov s transplantáciou obličky, kedy sa pozorovali premenlivé zvýšenia minimálnej koncentrácie (priemer 0 % - 40 %) cyklosporínu. U pacientov s transplantáciou obličky, ktorí užívajú amlodipín, sa má zvážiť sledovanie hladín cyklosporínu a ak je to nevyhnutné, majú sa vykonať zníženia dávky cyklosporínu.

V interakčných štúdiách sa taktiež ukázalo, že cimetidín, atorvastatín, soli s obsahom hliníka/horčíka a digoxín neovplyvnili farmakokinetiku amlodipínu.

#### Vplyv súbežne podávaných liekov na atorvastatín

Atorvastatín sa metabolizuje prostredníctvom cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a je substrátom pečeňových transportérov, polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (organic anion-transporting polypeptide 1B1, OATP1B1) a transportéra 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatínu sú substráty OATP1B1. Atorvastatín sa identifikoval aj ako substrát pre efluxné transportéry P-glykoproteínu (P-gp) a proteín rezistencie voči rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP), ktoré môžu limitovať absorpciu atorvastatínu z čreva a jeho žlčový klírens (pozri časť 5.2). Súbežné podávanie liekov, ktoré sú inhibítormi CYP3A4 alebo transportných proteínov, môže viesť ku zvýšeným plazmatickým koncentráciám atorvastatínu a zvýšenému riziku myopatie. Riziko sa tiež môže zvýšiť pri súbežnom podávaní atorvastatínu s inými liekmi, ktoré majú potenciál vyvolať myopatiu, ako sú fibráty a ezetimib (pozri časti 4.3 a 4.4).

#### *Inhibítory CYP3A4*

Ukázalo sa, že silné inhibítory CYP3A4 vedú k výrazne zvýšeným koncentráciám atorvastatínu (pozri tabuľku 1 a nižšie uvedené osobitné informácie). Ak je to možné, je potrebné zabrániť súbežnému podávaniu silných inhibítorov CYP3A4 (napr. cyklosporín, telitromycín, klaritromycín, delavirdín, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol, niektoré antivirotiká používané na liečbu HCV (napr. elbasvir/grazoprevir) a inhibítory HIV proteázy vrátane ritonaviru, lopinaviru, atazanaviru, indinaviru, darunaviru atď.). V prípadoch, keď nie je možné vyhnúť sa súbežnému podávaniu týchto liekov s atorvastatínom, majú sa zvážiť nižšie východiskové a maximálne dávky atorvastatínu a odporúča sa príslušné klinické monitorovanie pacienta (pozri tabuľku 1).

Stredne silné inhibítory: CYP3A4 (napr. erytromycín, diltiazem, verapamil a flukonazol) môžu zvýšiť koncentrácie atorvastatínu v plazme (pozri tabuľku 1). Zvýšené riziko myopatie sa pozorovalo pri užívaní erytromycínu v kombinácii so statínmi. Interakčné štúdie hodnotiace účinky amiodaronu alebo verapamilu na atorvastatín sa neuskutočnili. Je známe, že amiodaron ako aj verapamil inhibujú aktivitu CYP3A4 a ich súbežné podávanie s atorvastatínom môže mať za následok zvýšenú expozíciu atorvastatínom. Preto sa pri súbežnom používaní so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 má zvážiť

nižšia maximálna dávka atorvastatínu a odporúča sa primerané klinické monitorovanie týchto pacientov. Primerané klinické monitorovanie sa odporúča po začatí liečby inhibítorom alebo po úprave dávky inhibítora.

#### *Induktory CYP3A4*

Súbežné podávanie atorvastatínu s induktormi cytochrómu P450 3A4 (napr. efavirenzom, rifampicínom, ľubovníkom bodkovaným) môže viesť k variabilnému poklesu plazmatických koncentrácií atorvastatínu. Súbežné podávanie atorvastatínu s rifampicínom sa odporúča vďaka duálnemu mechanizmu interakcií rifampicínu (indukcia cytochrómu P450 3A a inhibícia vychytávania transportéra OATP1B1 hepatocytom), keďže podanie atorvastatínu až po určitom čase po podaní rifampicínu bolo spojené so signifikantným poklesom plazmatických koncentrácií atorvastatínu. Účinok rifampicínu na koncentrácie atorvastatínu v hepatocytoch však nie je známy a ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, pacienti musia byť starostlivo monitorovaní z hľadiska účinnosti.

#### *Inhibítory transportérov*

Inhibítory transportných proteínov môžu zvýšiť systémovú expozíciu atorvastatínu. Cyklosporín aj letermovir sú inhibítory transportérov zapojených do dispozície atorvastatínu, t.j. OATP1B1/1B3, P-gp a BCRP, čo vedie k zvýšenej systémovej expozícii atorvastatínu (pozri Tabuľku 1). Vplyv inhibície vychytávania transportérov hepatocytmi na expozíciu atorvastatínu v hepatocytoch nie je známy. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, odporúča sa zníženie dávky a klinické monitorovanie účinnosti (pozri tabuľku 1).

Použitie atorvastatínu sa neodporúča u pacientov, ktorí užívajú letermovir súbežne s cyklosporínom (pozri časť 4.4).

#### *Gemfibrozil/fibráty*

Použitie samotných fibrátov sa príležitostne spája s účinkami na svaly, vrátane rabdomyolýzy. Riziko týchto účinkov sa môže zvýšiť pri súbežnom použití fibrátov a atorvastatínu. Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, musí sa použiť najnižšia dávka atorvastatínu na dosiahnutie terapeutického cieľa a pacienti majú byť primerane monitorovaní (pozri časť 4.4).

#### *Ezetimib*

Použitie ezetimibu samotného je spojené s účinkami na svaly, vrátane rabdomyolýzy. Riziko týchto účinkov môže byť preto pri súbežnom použití ezetimibu a atorvastatínu zvýšené. Odporúča sa primerané klinické monitorovanie týchto pacientov.

#### *Cholestipol*

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov boli nižšie (pomer koncentrácie atorvastatínu: 0,74) pri súbežnom podávaní cholestipolu s atorvastatínom. Hypolipidemický účinok bol však väčší pri súbežnom podávaní atorvastatínu s cholestipolom než pri podávaní každého lieku samostatne.

#### *Kyselina fusidová*

Riziko myopatie vrátane rabdomyolýzy sa môže zvýšiť súbežným systémovým podávaním kyseliny fusidovej so statínmi. Mechanizmus tejto interakcie (farmakodynamická alebo farmakokinetická, alebo oboje) ešte nie je známy. Zaznamenali sa prípady rabdomyolýzy (vrátane niekoľkých fatalít) u pacientov užívajúcich túto kombináciu.

Ak systémová liečba kyselinou fusidovou je nevyhnutná, liečba atorvastatínom sa má prerušiť počas celého trvania liečby kyselinou fusidovou (pozri časť 4.4).

#### *Kolchicín*

Pri súbežnom podávaní atorvastatínu s kolchicínom boli hlásené prípady myopatie, hoci interakčné štúdie s atorvastatínom a kolchicínom zatiaľ neboli uskutočnené, preto treba dávať pozor pri predpisovaní atorvastatínu spolu s kolchicínom.



Vplyv atorvastatínu na súbežne podávané lieky*Digoxín*

Pri súbežnom opakovanom podávaní digoxínu a 10 mg atorvastatínu sa mierne zvýšili rovnovážne koncentrácie digoxínu. Pacienti užívajúci digoxín majú byť náležite monitorovaní.

*Perorálne kontraceptíva*

Súbežné podávanie atorvastatínu s perorálnymi kontraceptívami viedlo ku zvýšeniu plazmatických koncentrácií noretisterónu a etinylestradiolu.

*Warfarín*

V klinickej štúdiu u pacientov, ktorí dostávali chronickú liečbu warfarínom, súbežné užívanie atorvastatínu 80 mg s warfarínom viedlo počas prvých 4 dní podávania k miernemu skráteniu asi o 1,7 sekundy protrombínového času, ktorý sa do 15 dní liečby atorvastatínom opäť normalizoval. Hoci boli hlásené iba veľmi zriedkavé prípady klinicky významných antikoagulačných interakcií, u pacientov užívajúcich kumarínové antikoagulanciá sa protrombínový čas musí stanoviť pred začatím liečby atorvastatínom a dostatočne často počas prvého obdobia liečby, aby sa zabezpečilo, že nedôjde k žiadnej signifikantnej zmene protrombínového času. Hneď ako je zdokumentovaný stabilný protrombínový čas, protrombínový čas sa môže monitorovať v intervaloch, ktoré sa zvyčajne odporúčajú pre pacientov užívajúcich kumarínové antikoagulanciá. Ak sa dávka atorvastatínu zmení alebo sa liečba preruší, musí sa opakovať rovnaký postup. Liečba atorvastatínom nebola spojená s krvácaním alebo so zmenami protrombínového času u pacientov, ktorí neužívajú antikoagulanciá.

Tabuľka 1: Vplyv súbežne podávaných liekov na farmakokinetiku atorvastatínu

Súbežne podávaný liek a dávkovacia schéma	Atorvastatín		
	Dávka (mg)	Pomer AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické odporúčanie <sup>#</sup>
glekaprevir 400 mg OD/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dní	10 mg OD, počas 7 dní	8,3	Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi glekaprevir alebo pibrentasvir je kontraindikované (pozri časť 4.3).
tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 8 dní (14. až 21 deň)	40 mg na 1. deň, 10 mg na 20. deň	9,4	V prípadoch, kde súbežné podávanie s atorvastatínom je nevyhnutné, neprekročte 10 mg atorvastatínu denne. Odporúča sa klinické monitorovanie týchto pacientov
telaprevir 750 mg q8h, 10 dní	20 mg, SD	7,9	
cyklosporín 5,2 mg/kg/deň, stabilná dávka	10 mg OD počas 28 dní	8,7	
lopinavir 400 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dní	20 mg OD počas 4 dní	5,9	Žiadne osobitné odporúčania. DICARTIL obsahuje 10 mg atorvastatínu.
klaritromycín 500 mg BID, 9 dní	80 mg OD počas 8 dní	4,5	
sachinavir 400 mg BID/ritonavir (300 mg BID od 5. - 7. dňa, zvýšenie na 400 mg BID na 8. deň), 4. - 18. deň, 30 min po dávke atorvastatínu	40 mg OD počas 4 dní	3,9	
darunavir 300 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 9 dní	10 mg OD počas 4 dní	3,4	
itrakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	3,3	
fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dní	10 mg OD počas 4 dní	2,5	
fosamprenavir 1 400 mg BID, 14 dní	10 mg OD počas 4 dní	2,3	

Súbežne podávaný liek a dávkovacia schéma	Atorvastatín		
	Dávka (mg)	Pomer AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické odporúčanie <sup>#</sup>
elbasvir 50 mg OD/grazoprevir 200 mg OD, 13 dní	10 mg SD	1,95	Pri súbežnom podávaní s liekmi obsahujúcimi elbasvir alebo grazoprevir dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg.
letermovir 480 mg OD, 10 dní	20 mg SD	3,29	Pri súbežnom podávaní s liekmi obsahujúcimi letermovir dávka atorvastatínu nemá prekročiť dennú dávku 20 mg.
nelfinavir 1 250 mg BID, 14 dní	10 mg OD počas 28 dní	1,74	Žiadne osobitné odporúčania
grapefruitová šťava, 240 ml OD *	40 mg, SD	1,37	Súbežný príjem veľkých množstiev grapefruitovej šťavy a atorvastatínu sa neodporúča.
diltiazem 240 mg OD, 28 dní	40 mg, SD	1,51	Po začatí liečby diltiazemom alebo po úprave dávky diltiazemu sa odporúča primerané klinické monitorovanie týchto pacientov.
erytromycín 500 mg QID, 7 dní	10 mg, SD	1,33	Odporúča sa klinické monitorovanie týchto pacientov.
cimetidín 300 mg QID, 2 týždne	10 mg OD počas 2 týždňov	1,00	Žiadne osobitné odporúčania.
cholestipol 10 g BID, 24 týždňov	40 mg OD počas 8 týždňov	0,74**	Žiadne osobitné odporúčania.
antacidová suspenzia hydroxidu horečnatého a hydroxidu hlinitého, 30 ml QID, 17 dní	10 mg OD počas 15 dní	0,66	Žiadne osobitné odporúčania.
efavirenz 600 mg OD, 14 dní	10 mg počas 3 dní	0,59	Žiadne osobitné odporúčania.
rifampicín 600 mg OD, 7 dní (podávaný súbežne)	40 mg, SD	1,12	Ak sa súbežnému podávaniu nedá vyhnúť, odporúča sa simultánne súbežné podávanie atorvastatínu s rifampicínom spolu s klinickým monitorovaním
rifampicín 600 mg OD, 5 dní (samostatné dávky)	40 mg, SD	0,20	
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dní	40 mg, SD	1,35	Odporúča sa klinické monitorovanie týchto pacientov.
fenofibrát 160 mg OD, 7 dní	40 mg, SD	1,03	Odporúča sa klinické monitorovanie týchto pacientov.
boceprevir 800 mg TID, 7 dní	40 mg, SD	2,3	Odporúča sa nižšia začiatková dávka a klinické monitorovanie týchto pacientov. Dávka atorvastatínu nesmie prekročiť dennú dávku 20 mg počas súbežného podávania bocepreviru.

<sup>&</sup> Reprezentuje pomer liečby (liek podávaný súbežne s atorvastatínom voči atorvastatínu samotnému).

<sup>#</sup> Klinický význam pozri v častiach 4.4 a 4.5.

\* Obsahuje jednu alebo viac zložiek, ktoré inhibujú CYP3A4 a môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie liekov metabolizovaných pomocou CYP3A4. Požitie jedného 240 ml pohára grapefruitovej šťavy malo za následok tiež pokles

AUC aktívneho orto-hydroxymetabolitu o 20,4 %. Veľké množstvá grapefruitovej šťavy (nad 1,2 l denne počas 5 dní) zvýšili AUC atorvastatínu 2,5-násobne a AUC aktívnych zložiek (atorvastatínu a metabolitov).

\*\*Pomer založený na jednej vzorke odobranej 8 – 16 hodín po podaní dávky.

OD (once daily) = jedenkrát denne; SD (single dose) = jednorazová dávka; BID (*bis in die*) = dvakrát denne; TID (*ter in die*) = trikrát denne; QID (*quater in die*) = štyrikrát denne

**Tabuľka 2: Vplyv atorvastatínu na farmakokinetiku súbežne podávaných liekov**

Atorvastatín a dávkovacia schéma	Súbežne podávaný liek		
	Liek/Dávka (mg)	Pomer AUC <sup>&amp;</sup>	Klinické odporúčanie
80 mg OD počas 10 dní	digoxín 0,25 mg OD, 20 dní	1,15	Pacienti užívajúci digoxín majú byť náležite monitorovaní.
40 mg OD počas 22 dní	perorálne kontraceptívum OD, 2 mesiace - noretindrón 1 mg - etinylestradiol 35 µg	1,28	Žiadne osobitné odporúčania.
		1,19	
80 mg OD počas 15 dní	* fenazón, 600 mg, SD	1,03	Žiadne osobitné odporúčania.
10 mg, SD	tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dní	1,08	Žiadne osobitné odporúčania.
10 mg, OD počas 4 dní	fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dní	0,73	Žiadne osobitné odporúčania.
10 mg, OD počas 4 dní	fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dní	0,99	Žiadne osobitné odporúčania.

<sup>&</sup> Reprezentuje pomer liečby (liek podávaný súbežne s atorvastatínom voči atorvastatínu samotnému).

\*Súbežné podávanie opakovaných dávok atorvastatínu a fenazónu malo len malý alebo nedetekovateľný účinok na klírens fenazónu.

OD (once daily) = jedenkrát denne; SD (single dose) = jednorazová dávka; BID = dvakrát denne

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

DICARTIL je kontraindikovaný počas gravidity a dojčenia.

##### Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú počas liečby používať vhodné antikoncepčné metódy (pozri časť 4.3).

##### Gravidita

Bezpečnosť u gravidných žien nebola potvrdená. U gravidných žien sa neuskutočnili žiadne kontrolné klinické skúšania s atorvastatínom. Boli prijaté zriedkavé hlásenia kongenitálnych anomálií po vnútromaternicovej expozícii inhibítorom HMG-CoA-reduktázy. Štúdie na zvieratách preukázali toxicitu na reprodukciu (pozri časť 5.3).

Liečba matky atorvastatínom môže znížiť fetálne hladiny mevalonátu, ktorý je prekursorom biosyntézy cholesterolu. Ateroskleróza je chronický proces a spravidla prerušenie liečby liekmi znižujúcimi lipidy počas gravidity by malo mať malý vplyv na dlhodobé riziko spojené s primárnou hypercholesterolémiou.

Z týchto dôvodov sa DICARTIL nesmie používať u žien, ktoré sú gravidné, pokúšajú sa otehotnieť alebo majú podozrenie, že sú gravidné. Liečba s DICARTILOM sa musí prerušiť počas gravidity alebo pokiaľ sa nepotvrdí, že žena nie je gravidná (pozri časť 4.3).

V prípade zistenia tehotenstva počas liečby sa musí DICARTIL ihneď vysadiť.

### Dojčenie

Amlodipín sa vylučuje do materského mlieka. Podiel dávky podanej matke, ktorý dostane dieťa, sa odhadol s interkvartilovým rozsahom 3 až 7 %, s maximom 15 %. Účinok amlodipínu na deti nie je známy. Účinok amlodipínu u detí je neznámy. Nie je známe, či sa atorvastatín/jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. Plazmatické koncentrácie atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov u potkanov sú podobné ako v mlieku (pozri časť 5.3). Vzhľadom na možný výskyt závažných nežiaducich reakcií nesmú ženy užívajúce DICARTIL dojčiť svoje deti (pozri časť 4.3). Atorvastatín je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

### Fertilita

V štúdiách na zvieratách nemal atorvastatín žiaden účinok na samčiu alebo samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

U niektorých pacientov liečených blokátormi kalciových kanálov sa zaznamenali reverzibilné biochemické zmeny hlavičky spermií. Klinické údaje týkajúce sa potenciálneho vplyvu amlodipínu na fertilitu sú nedostatočné. V jednej štúdií na potkanoch boli zistené nežiaduce účinky na samčiu fertilitu (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Neuskutočnila sa žiadna štúdia za účelom stanovenia účinku DICARTILU na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Atorvastatínová zložka DICARTILU má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Avšak na základe farmakodynamických vlastností amlodipínovej zložky DICARTILU je potrebné vziať do úvahy možný výskyt závratov, bolesti hlavy, únavy alebo nauzey počas vedenia vozidiel alebo obsluhovania strojov (pozri časť 4.8).

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Bezpečnosť DICARTILU sa vyhodnotila v dvojito zaslepených placebom kontrolovaných štúdiách u 1 092 pacientov liečených súbežne na hypertenziu a dyslipidémiu. V klinických štúdiách s DICARTILOM sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky špecifické pre túto kombináciu. Nežiaduce účinky sa obmedzovali na tie, ktoré boli hlásené v prípade amlodipínu a/alebo atorvastatínu v minulosti (pozri doleuvedené príslušné tabuľky s nežiaducimi účinkami).

V kontrolovaných klinických skúšaní sa žiadalo prerušenie liečby v dôsledku klinických nežiaducich účinkov alebo abnormálnych laboratórnych výsledkov len u 5,1 % pacientov liečených oboma, amlodipínom aj atorvastatínom, v porovnaní so 4,0 % pacientov, ktorí dostávali placebo.

Nasledovné nežiaduce účinky sú zatriedené v súlade s MedDRA terminológiou do systémových orgánových tried s vyjadrením frekvencie, a to zvlášť pre amlodipín a atorvastatín.

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (nemôžu byť určené z dostupných údajov).

MedDRA Trieda orgánových systémov	Nežiaduce účinky	Frekvencia		
		amlodipín	atorvastatín	
Infekcie a nákazy	nazofaryngitída	-	Časté	
Poruchy krvi a lymfatického systému	leukopénia	Veľmi zriedkavé	-	
	trombocytopenia	Veľmi zriedkavé	Zriedkavé	
Poruchy imunitného systému	hypersenzitivita	Veľmi zriedkavé	Časté	
	anafylaxia	-	Veľmi zriedkavé	
Poruchy metabolizmu a výživy	hypoglykémia	-	Menej časté	
	hyperglykémia*	Veľmi zriedkavé	Časté	
	zvýšenie telesnej hmotnosti	Menej časté	Menej časté	
	zníženie telesnej hmotnosti	Menej časté	-	
	anorexia	-	Menej časté	
Psychické poruchy	insomnia	Menej časté	Menej časté	
	zmeny nálady (vrátane úzkosti)	Menej časté	-	
	nočná mora	-	Menej časté	
	depresia	Menej časté	Neznáme	
	zmätenosť	Zriedkavé	-	
Poruchy nervového systému	somnolencia	Časté	-	
	závraty	Časté	Menej časté	
	bolesť hlavy (zvlášť na začiatku liečby)	Časté	Časté	
	tremor	Menej časté	-	
	hypoestézia, parestézia	Menej časté	Menej časté	
	synkopa	Menej časté	-	
	hypertónia	Veľmi zriedkavé	-	
	periférna neuropatia	Veľmi zriedkavé	Zriedkavé	
	amnézia	-	Menej časté	
	porucha chuti	Menej časté	Menej časté	
	extrapyramídový syndróm	Neznáme	-	
		myasténia gravis		Neznáme
	Poruchy oka	rozmazané videnie	-	Menej časté
poruchy zraku (vrátane diplopie)		Časté	Zriedkavé	
		očná myasténia		Neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	tinnitus	Menej časté	Menej časté	
	strata sluchu	-	Veľmi zriedkavé	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie	Časté	-	
	arytmia (vrátane bradykardie, komorovej tachykardie a fibrilácie predsiení)	Menej časté		
	angína pectoris	Zriedkavé	-	
	infarkt myokardu	Veľmi zriedkavé	-	
Poruchy ciev	začervenanie	Časté	-	
	hypotenzia	Menej časté	-	

	vaskulitída	Veľmi zriedkavé	-
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	faryngolaryngeálna bolesť	-	Časté
	epistaxa	-	Časté
	dyspnoe	Časté	-
	rinitída	Menej časté	-
	kašeľ	Menej časté	-
	intersticiálne ochorenie pľúc, zvlášť pri dlhodobej liečbe	-	Neznáme
	Poruchy gastrointestinálneho traktu	gingiválna hyperplázia	Veľmi zriedkavé
nauzea		Časté	Časté
bolesť v hornej a dolnej časti brucha		Časté	Menej časté
vracanie		Menej časté	Menej časté
dyspepsia		Časté	Časté
porucha činnosti čriev (vrátane hnačky a zápchy)		Časté	-
sucho v ústach		Menej časté	-
dysgeúzia		Menej časté	-
hnačka, zápcha, plynatosť		-	Časté
gastritída		Veľmi zriedkavé	-
pankreatitída		Veľmi zriedkavé	Menej časté
grganie		-	Menej časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	hepatitída	Veľmi zriedkavé	Menej časté
	cholestáza	-	Zriedkavé
	zlyhanie pečene	-	Veľmi zriedkavé
	žltacka	Veľmi zriedkavé	-
Poruchy kože a podkožného tkaniva	bulózna dermatitída vrátane multiformného erytému	Veľmi zriedkavé	Zriedkavé
	Quinckeho edém	Veľmi zriedkavé	-
	multiformný erytém	Veľmi zriedkavé	-
	alopécia	Menej časté	Menej časté
	purpura	Menej časté	-
	zmeny sfarbenia pokožky	Menej časté	-
	pruritus	Menej časté	Menej časté
	vyrážka	Menej časté	Menej časté
	hyperhidróza	Menej časté	-
	exantém	Menej časté	-
	žihľavka	Menej časté	Menej časté
	angioneurotický edém	Veľmi zriedkavé	Zriedkavé
	exfoliatívna dermatitída	Veľmi zriedkavé	-
	fotosenzitivita	Veľmi zriedkavé	-
	Stevensov-Johnsonov syndróm	Veľmi zriedkavé	Zriedkavé
	toxická epidermálna nekrolýza	Neznáme	Zriedkavé
	Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	opuch kĺbov (vrátane opuchu členkov)	Časté
svalové kŕče, svalové spazmy		Časté	Časté

	artralgia, myalgia (pozri časť 4.4)	Menej časté	Časté
	bolesť chrbta	Menej časté	Časté
	bolesť krku	-	Menej časté
	bolesť končatín	-	Časté
	svalová únava	-	Menej časté
	myozitída (pozri časť 4.4)	-	Zriedkavé
	rabdomyolýza, myopatia (pozri časť 4.4)	-	Zriedkavé
	natrhnutie svalu	-	Zriedkavé
	tendinopatia, v zriedkavých prípadoch ruptúra šľachy	-	Zriedkavé
	syndróm podobný lupusu	-	Veľmi zriedkavé
	nekrotizujúca myopatia sprostredkovaná imunitným systémom	-	Neznáme (pozri časť 4.4)
Poruchy obličiek a močových ciest	ťažkosti pri močení, nočné močenie, zvýšená frekvencia močenia	Menej časté	-
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	impotencia	Menej časté	Menej časté
	gynekomastia	Menej časté	Veľmi zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	edém	Veľmi časté	Menej časté
	periférny edém	-	Menej časté
	únava	Časté	Menej časté
	asténia	Časté	Menej časté
	bolesť na hrudi	Menej časté	Menej časté
	bolesť	Menej časté	-
	celková nevoľnosť	Menej časté	Menej časté
	pyrexia	-	Menej časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie pečeňových enzýmov, alanínaminotransferázy a aspartátaminotransferázy (väčšinou spojené s cholestázou)	Veľmi zriedkavé	Časté
	zvýšené hodnoty CK v krvi (pozri časť 4.4)	-	Časté
	pozitívny nález bielych krviniek v moči	-	Menej časté

\* Pri použití niektorých statínov boli hlásené prípady diabetes mellitus: frekvencia výskytu závisí od prítomnosti alebo neprítomnosti rizikových faktorov (glukóza na lačno  $\geq 5,6$  mmol/l, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, zvýšené triglyceridy, hypertenzia v anamnéze).

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Neexistujú žiadne informácie týkajúce sa predávkovania DICARTILOM u ľudí.

### Amlodipín

V prípade amlodipínu sú skúsenosti s úmyselným predávkovaním u ľudí obmedzené. Veľké predávkovanie môže viesť k excesívnej periférnej vazodilatácii a novej reflexnej tachykardii. Zaznamenala sa výrazná a pravdepodobne pretrvávajúca systémová hypotenzia vedúca k šoku a vrátane šoku s fatálnymi následkami. Akákoľvek hypotenzia v dôsledku predávkovania amlodipínom si vyžaduje monitorovanie na kardiologickej jednotke intenzívnej starostlivosti. Vazokonstrikčne pôsobiaca látka môže pomôcť pri obnovení cievneho tonusu a tlaku krvi. Keďže amlodipín sa v značnej miere viaže na bielkoviny, dialýza nebude pravdepodobne prospešná.

Nekardiogénny pľúcny edém bol zriedkavo hlásený ako dôsledok predávkovania amlodipínom, ktorý sa môže prejaviť oneskoreným nástupom (24 – 48 hodín po užití) a vyžaduje podpornú ventiláciu. Včasná resuscitačná opatrenia na udržanie perfúzie a srdcového výdaja (vrátane objemového preťaženia tekutinami) môžu byť spúšťacími faktormi.

### Atorvastatín

Špeciálna liečba pri predávkovaní atorvastatínom neexistuje. Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, pacienta treba liečiť symptomaticky a v prípade potreby zaviesť podpornú liečbu. Musia sa vykonať pečenevé testy a musia byť monitorované hodnoty CK v sére. Keďže sa atorvastatín výrazne viaže na plazmatické proteíny, nedá sa očakávať, že hemodialýza významne zvýši klírens atorvastatínu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: inhibítory HMG-CoA-reduktázy, iné kombinácie (atorvastatín a amlodipín), ATC kód: C10BX03

DICARTIL má duálny mechanizmus účinku; účinok amlodipínu ako kalciového antagonistu dihydropyridínového typu (kalciový antagonist alebo blokátor pomalých kanálov) a atorvastatínu ako inhibítora HMG-CoA-reduktázy. Amlodipínová zložka DICARTILU inhibuje transmembránový vstup kalciových iónov do hladkej svaloviny ciev a do srdcového svalu. Atorvastatínová zložka DICARTILU je selektívny, kompetitívny inhibítor HMG-CoA-reduktázy, teda enzýmu, ktorý katalyzuje premenu 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-koenzýmu A na mevalonát, čo je prekursor sterolov vrátane cholesterolu.

V prípade DICARTILU nebola pozorovaná žiadna zmena účinku amlodipínu na systolický tlak krvi v porovnaní so samotným amlodipínom.

Rovnako, v prípade DICARTILU nebola pozorovaná žiadna zmena účinku atorvastatínu na LDL-C v porovnaní so samotným atorvastatínom.

Štúdia ASCOT („The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial“) je randomizovaná štúdia s 2 x 2 faktoriálnym dizajnom porovnávajúca 2 antihypertenzné režimy celkovo u 19 257 pacientov (rameno zamerané na zníženie tlaku krvi – ASCOT-BPLA), ako aj účinok pridania 10 mg



atorvastatínu v porovnaní s placebom u 10 305 pacientov (rameno zamerané na zníženie hladiny lipidov – ASCOT-LLA) na fatálne a nefatálne koronárne príhody:

Účinok atorvastatínu na fatálne a nefatálne koronárne príhody sa posudzoval v randomizovanej dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií (ASCOT-LLA) u 10 305 hypertenzných pacientov vo veku 40 – 79 rokov bez predošlého infarktu myokardu alebo liečby angíny pectoris a s hladinou celkového cholesterolu  $TC \leq 6,5$  mmol/l (251 mg/dl). Všetci pacienti mali aspoň 3 z nasledovných vopred definovaných kardiovaskulárnych rizikových faktorov: mužské pohlavie, vek ( $\geq 55$  rokov), fajčenie, diabetes mellitus, pozitívna anamnéza predčasného výskytu ICHS u prvostupňových príbuzných,  $TC: HDL \geq 6$ , ochorenie periférnych ciev, hypertrofia ľavej komory, cievná mozgová príhoda v minulosti, špecifické abnormality na EKG, proteinúria/albuminúria.

Pacienti boli liečení antihypertenznými režimami založenými na terapii s amlodipínom (5 - 10 mg) alebo atenololom (50 – 100 mg). Za účelom ďalšieho dosiahnutia cieľového tlaku krvi (TK) ( $< 140/90$  mmHg pre nediabetických pacientov,  $< 130/80$  mmHg pre diabetických pacientov) sa mohol pridať perindopril (4 – 8 mg) ku skupine s amlodipínom a bendroflumetiazid draselný (1,25 – 2,5 mg) ku skupine s atenololom. Tretiu líniu liečby v oboch ramenách predstavoval doxazosín XL (4 – 8 mg). V skupine s atorvastatínom bolo 5 168 pacientov (2 584 pacientov dostávalo amlodipín a 2 584 pacientov dostávalo atenolol) a v skupine s placebom 5 137 pacientov (2 554 pacientov dostávalo amlodipín a 2 583 pacientov dostávalo atenolol).

Kombinácia amlodipínu s atorvastatínom viedla k významnému zníženiu rizika v primárne sledovanom koncovom parametri zloženom z fatálnej ICHS a nefatálneho IM o:

- 53 % (95 % interval spoľahlivosti 31 % až 68 %,  $p < 0,0001$ ) v porovnaní s amlodipínom + placebom,
- 39 % (95 % interval spoľahlivosti 8 % až 59 %,  $p < 0,016$ ) v porovnaní s atenololom + atorvastatínom.

Tlak krvi sa významne znížil v oboch liečebných režimoch a významne viac v amlodipínovom režime s atorvastatínom ako v atenololovom režime s atorvastatínom ( $-26,5/-15,6$  mmHg voči  $-24,7/-13,6$  mmHg). Hodnoty p rozdielov medzi dvoma skupinami boli 0,0036 (pre STK) a  $< 0,0001$  (pre DTK).

#### Štúdia ALLHAT (“The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial”)

Randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia s názvom “Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial” (ALLHAT) bola vykonaná za účelom porovnania účinkov amlodipínu alebo lizinoprilu s chlórthalidonom ako prvolíniových terapeutických možností u pacientov s miernou alebo stredne závažnou hypertenziou.

Celkovo 33 357 pacientov s hypertenziou vo veku 55 rokov alebo starších bolo randomizovaných do skupín a sledovaných počas priemerne 4,9 roka. Pacienti mali aspoň jeden ďalší rizikový faktor ICHS vrátane: infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody v minulosti ( $> 6$  mesiacov pred zaradením do štúdie) alebo zdokumentované iné aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (celkovo 51,5 %), diabetes mellitus 2. typu (36,1 %),  $HDL-C < 35$  mg/dl (11,6 %), hypertrofiu ľavej komory diagnostikovanú elektrokardiogramom alebo echokardiograficky (20,9 %), fajčenie v súčasnosti (21,9 %).

Primárne sledovaný koncový parameter bol zložený z fatálnej ICHS alebo nefatálneho infarktu myokardu. 11,3 % pacientov v amlodipínovej skupine dosiahlo primárne sledovaný koncový parameter v porovnaní s 11,5 % pacientov z chlórthalidonovej skupiny (relatívne riziko RR 0,98; 95 % CI [0,90 – 1,07]  $p = 0,65$ ).

Spomedzi sekundárnych sledovaných parametrov:

- úroveň mortality z akejkoľvek príčiny bola 17,3 % v chlortalidonovej skupine a 16,8 % v amlodipínovej skupine (amlodipín verus chlortalidon RR 0,96; 95 % CI [0,89 - 1,02]  $p = 0,20$ );
- incidencia zlyhávania srdca (zložka zloženého kombinovaného kardiovaskulárneho koncového parametra) bola signifikantne vyššia v amlodipínovej skupine v porovnaní s chlortalidonovou skupinou (10,2 % vs 7,7 %; RR 1,38; 95 % CI [1,25 – 1,52]  $p < 0,001$ ).

Štúdia nepreukázala superioritu žiadneho lieku vzhľadom na primárne sledovaný koncový parameter; analýza výsledkov vykonaná *a posteriori* ukázala, že amlodipín znižuje primárne sledovaný koncový parameter – fatálnu ICHS a nefatálne infarkty myokardu, ako aj sekundárne sledovaný koncový parameter – mortalitu každej príčiny v podobnom rozsahu ako chlortalidon.

**V štúdií SPARCL („Prevencia cievnej mozgovej príhody agresívnym znížením hladín cholesterolu“)** sa hodnotil účinok 80 mg atorvastatínu denne alebo placebo na cievnu mozgovú príhodu u 4 731 pacientov, ktorí mali cievnu mozgovú príhodu alebo tranzitórny ischemický atak (TIA) v priebehu predchádzajúcich 6 mesiacov a nemali pozitívnu anamnézu ischemickej choroby srdca (ICHS). 60 % pacientov boli muži vo veku 21 – 92 rokov (priemerný vek 63 rokov) a ich priemerná hodnota LDL cholesterolu na začiatku sledovania bola 3,4 mmol/l (133 mg/dl). Priemerná hodnota LDL-C počas liečby atorvastatínom bola 1,9 mmol/l (73 mg/dl) a 3,3 mmol/l (129 mg/dl) počas liečby placebom. Stredná hodnota sledovania bola 4,9 rokov.

Atorvastatín 80 mg znižoval riziko primárne sledovaného parametra fatálnej alebo nefatálnej cievnej mozgovej príhody o 15 % (HR 0,85; 95 % IS, 0,72 – 1,00;  $p = 0,05$  alebo 0,84; 95 % IS, 0,71 – 0,99;  $p = 0,03$  po úprave faktorov na začiatku sledovania) v porovnaní s placebom. Celková mortalita pri použití atorvastatínu bola 9,1 % (216/2365) oproti 8,9 % (211/2366) pri placebe.

V *post-hoc* analýze znižoval atorvastatín 80 mg výskyt ischemickej cievnej mozgovej príhody (218/2365, 9,2 % oproti 274/2366, 11,6 %,  $p = 0,01$ ) a zvyšoval výskyt hemoragickej cievnej mozgovej príhody (55/2365, 2,3 % oproti 33/2366, 1,4 %,  $p = 0,02$ ) v porovnaní s placebom.

- Riziko hemoragickej cievnej mozgovej príhody bolo zvýšené u pacientov, ktorí vstúpili do štúdie s anamnézou už prekonanej hemoragickej cievnej mozgovej príhody (7/45 u atorvastatínu oproti 2/48 u placeba; HR 4,06; 95 % IS, 0,84 – 19,57) a riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody bolo v oboch skupinách podobné (3/45 u atorvastatínu oproti 2/48 u placeba; HR 1,64; 95 % IS, 0,27 – 9,82).

- Riziko hemoragickej cievnej mozgovej príhody bolo zvýšené u pacientov, ktorí vstúpili do štúdie s anamnézou už prekonaného lakunárneho mozgového infarktu (20/708 u atorvastatínu oproti 4/701 u placeba; HR 4,99; 95 % IS, 1,71 – 14,61), ale u týchto pacientov bolo tiež znížené riziko ischemickej cievnej mozgovej príhody (79/708 u atorvastatínu oproti 102/701 u placeba; HR 0,76; 95 % IS, 0,57 – 1,02). Je možné, že výsledné riziko cievnej mozgovej príhody je zvýšené u pacientov s anamnézou už prekonaného lakunárneho mozgového infarktu, ktorí dostávajú 80 mg atorvastatínu/deň.

V podskupine pacientov s anamnézou už prekonanej hemoragickej cievnej mozgovej príhody bola celková mortalita pri použití atorvastatínu 15,6 % (7/45) oproti 10,4 % (5/48) pri placebe.

V podskupine pacientov s anamnézou už prekonaného lakunárneho mozgového infarktu bola celková mortalita pri použití atorvastatínu 10,9 % (77/708) oproti 9,1 % (64/701) pri placebe.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Údaje o DICARTILE

Po perorálnom podaní boli pozorované dve rôzne maximálne plazmatické koncentrácie. Prvá v priebehu 1 až 2 hodín od podania možno pripísať atorvastatínu, druhú medzi 6 a 12 hodinami

po podaní možno pripísať amlodipínu. Miera a rozsah absorpcie (biologická dostupnosť) amlodipínu a atorvastatínu z DICARTILU sa signifikantne nelíšia od biologickej dostupnosti amlodipínu a atorvastatínu pri súbežnom podávaní tabliet amlodipínu a atorvastatínu.

Príjem potravy nemal vplyv na biologickú dostupnosť amlodipínu z DICARTILU. Hoci jedlo znižuje mieru absorpcie atorvastatínu z DICARTILU o približne 32 % a rozsah absorpcie o 11 %, podobné zníženie plazmatických koncentrácií bolo pozorované aj pri atorvastatíne (samotnom), ak boli tieto parametre posudzované pomocou  $C_{max}$  a AUC, bez zníženia jeho účinku na LDL-C u pacientov po najedení (pozri nižšie).

### Údaje o amlodipíne

#### Absorpcia

Po perorálnom podávaní terapeutických dávok amlodipínu samotného sa vrcholové plazmatické koncentrácie v dôsledku absorpcie dosiahnu medzi 6 - 12 hodinami po užití dávky. Absolútna biologická dostupnosť sa odhaduje v rozmedzí 64 – 80 %. Distribučný objem je približne 21 l/kg. Biologická dostupnosť amlodipínu nie je ovplyvnená súbežným príjmom jedla.

#### Distribúcia

In vitro štúdie s amlodipínom ukázali, že u hypertonických pacientov je približne 97,5 % cirkulujúceho lieku naviazaného na plazmatické bielkoviny.

#### Biotransformácia

Amlodipín sa extenzívne (asi 90 %) metabolizuje v pečeni na neúčinné metabolity.

#### Eliminácia

Eliminácia amlodipínu z plazmy je dvojfázová, pričom terminálny eliminačný polčas je asi 30 – 50 hodín. Ustálený stav plazmatických hladín sa dosiahne po 7 – 8 po sebe nasledujúcich dňoch podávania. 10 % materskej zlúčeniny amlodipínu a 60 % metabolitov amlodipínu sa vylučuje močom.

### Údaje o atorvastatíne

#### Absorpcia

Atorvastatín sa rýchlo absorbuje, maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu do 1–2 hodín. Miera absorpcie vzrastá proporcionálne s dávkou atorvastatínu. Absolútna biologická dostupnosť atorvastatínu (materského liečiva) je približne 12 % a systémová dostupnosť inhibičnej aktivity HMG-CoA-reduktázy je približne 30 %. Nízka systémová dostupnosť sa pripisuje presystémovému klírensu na sliznici GIT a/alebo tzv. „first-pass“ metabolizmu v pečeni. Hoci jedlo znižuje mieru absorpcie o približne 25 % a rozsah absorpcie o 9 %, zníženie LDL-C je podobné, či sa atorvastatín podáva s jedlom alebo bez jedla, ak boli tieto parametre posudzované pomocou  $C_{max}$  a AUC. Plazmatické koncentrácie atorvastatínu sú nižšie (približne 30 % pre  $C_{max}$  a AUC) po večernom podaní lieku v porovnaní s ranným. Avšak zníženie LDL-C je rovnaké bez ohľadu na to, kedy počas dňa sa liek podá.

#### Distribúcia

Priemerný distribučný objem atorvastatínu je približne 381 litrov. Atorvastatín sa viaže  $\geq 95$  % na plazmatické bielkoviny.

#### Biotransformácia

Atorvastatín sa extenzívne metabolizuje na orto- a parahydroxylové deriváty a rôzne betaoxidačné produkty. In vitro inhibícia HMG-CoA-reduktázy orto- a parahydroxylovými metabolitmi je ekvivalentná inhibícii atorvastatínom. Približne 70 % cirkulujúcej inhibičnej aktivity HMG-CoA-reduktázy sa pripisuje aktívnym metabolitom.

### Eliminácia

Atorvastatín a jeho metabolity sa primárne vylučujú žlčou po hepatálnom a/alebo extrahepatálnom metabolizme. Nezdá sa však, že by liek prechádzal signifikantnou enterohepatálnou recirkuláciou. Priemerná hodnota eliminačného polčasu atorvastatínu v plazme je u človeka približne 14 hodín, ale polčas inhibičnej aktivity HMG-CoA-reduktázy je asi 20 až 30 hodín v dôsledku príspevku aktívnych metabolitov. Po perorálnom podaní sa menej ako 2 % dávky atorvastatínu objavia v moči.

Atorvastatín je substrátom pečeňových transportérov, polypeptidu transportujúceho organické anióny 1B1 (OATP1B1) a transportéra 1B3 (OATP1B3). Metabolity atorvastatínu sú substráty OATP1B1. Atorvastatín sa identifikoval aj ako substrát pre efluxné transportéry P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie voči rakovine prsníka (BCRP), ktoré môžu limitovať absorpciu atorvastatínu z čreva a jeho žľový klírens.

### Údaje o použití amlodipínu a atorvastatínu u osobitných skupín pacientov

#### *Staršie osoby*

Čas po dosiahnutí vrcholovej plazmatickej koncentrácie amlodipínu u starších i mladých ľudí je podobný. Klírens amlodipínu má tendenciu k zníženiu, čo vedie k zväčšeniu plochy pod krivkou (AUC) a predĺženiu eliminačného polčasu u starších pacientov. Zväčšenie plochy pod krivkou (AUC) a predĺženie eliminačného polčasu u pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca bolo v rozsahu, aký sa očakával vzhľadom na vek skúmanej skupiny pacientov.

Plazmatické koncentrácie atorvastatínu sú vyššie (približne o 40 % v prípade  $C_{max}$  a o 30 % v prípade AUC) u zdravých starších jedincov (vek  $\geq$  65 rokov) ako u mladých dospelých osôb. Klinické údaje naznačujú väčší stupeň zníženia LDL cholesterolu pri akejkoľvek dávke atorvastatínu u populácie starších ľudí v porovnaní s mladšími dospelými osobami (pozri časť 4.4).

#### *Pohlavie*

Koncentrácie atorvastatínu u žien sa líšia (približne o 20 % vyššie  $C_{max}$  a o 10 % nižšia hodnota AUC) od koncentrácií u mužov. Tieto rozdiely neboli klinicky významné a nemali za následok žiadne klinicky signifikantné rozdiely v účinku na lipidy medzi mužmi a ženami.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Porucha funkcie obličiek nemá významný vplyv na farmakokinetiku amlodipínu. Amlodipín nie je dialyzovateľný. Preto pacienti so zlyhávaním obličiek môžu dostať zvyčajnú začiatočnú dávku amlodipínu.

V štúdiách s atorvastatínom nemalo ochorenie obličiek vplyv na plazmatické koncentrácie alebo na zníženie LDL-C atorvastatínu, a teda úprava dávky atorvastatínu u pacientov s renálnou dysfunkciou nie je potrebná.

#### *Porucha funkcie pečene*

Pacienti s poruchou funkcie pečene majú znížený klírens amlodipínu, čo má za následok zväčšenie AUC o približne 40 % – 60 %. Stredne závažná až závažná pečeňová dysfunkcia u pacientov nemá vplyv na terapeutickú odpoveď na atorvastatín, ale expozícia pôsobeniu lieku je výrazne zvýšená. Plazmatické koncentrácie atorvastatínu sú výrazne zvýšené (asi 16-násobne v prípade  $C_{max}$  a asi 11-násobne v prípade AUC) u pacientov s chronickou alkoholickou poruchou pečene (Child-Pugh B).

#### *Polymorfizmus SLCO1B1*

Na vychytávaní všetkých inhibítorov HMG-CoA-reduktázy, vrátane atorvastatínu, hepatocytom, sa podieľa transportér OATP1B1. U pacientov s polymorfizmom SLCO1B1 existuje riziko zvýšenej expozície atorvastatínu, ktoré môže viesť ku zvýšenému riziku rabdomyolýzy (pozri časť 4.4). Polymorfizmus v gène s kódovaním OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) je spojený s 2,4-násobne vyššou expozíciou atorvastatínu (AUC) než u jedincov bez tohto alternatívneho genotypu (c.521TT). U týchto pacientov je tiež možné geneticky poškodené vychytávanie atorvastatínu hepatocytom. Možné dôsledky pre účinnosť nie sú známe.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neuskutočnili sa žiadne predklinické štúdie s fixnou dávkou amlodipínu a atorvastatínu. Predklinické údaje s amlodipínom získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity alebo karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. V reprodukčných toxikologických štúdiách s amlodipínom sa u potkanov pozorovalo predĺženie pôrodu a vyššia perinatálna mortalita.

Atorvastatín nebol u potkanov ani genotoxický (*in vitro* a *in vivo*), ani karcinogénny. V dvojročnej štúdiu u myši stúpla incidencia hepatocelulárnych adenómov u samcov a hepatocelulárnych karcinómov u samíc pri použití maximálnej dávky, v prípade ktorej bola systémová expozícia 6 až 11-násobne vyššia ako systémová expozícia po podaní maximálnej dávky u ľudí na základe AUC (0 – 24). Zo štúdií na zvieratách existuje dôkaz, že inhibitory HMG-CoA-reduktázy môžu ovplyvniť vývoj embryí a plodov. Počas expozície potkaních matiek atorvastatínom v dávkach vyšších ako 20 mg/kg/deň (klinická systémová expozícia) bol vývoj potomstva potkanov oneskorený a skrátilo sa ich postnatálne prežívanie. Koncentrácia atorvastatínu a jeho aktívnych metabolitov v mlieku potkaních matiek bola približne rovnaká ako v ich plazme. Atorvastatín nemal žiadny vplyv na fertilitu samcov pri dávkach až do 175 mg/kg/deň a samíc až do 225 mg/kg/deň a nebol teratogénny.

#### Reprodukčná toxikológia

Reprodukčné štúdie na potkanoch a myšiach preukázali oneskorený dátum pôrodu, dlhšie trvanie pôrodných bolestí a zníženie prežívania mláďat pri dávkovaní približne 50-krát vyššom ako je maximálne odporúčané dávkovanie pre ľudí na základe mg/kg.

#### Porucha fertility

Pri dávkach do 10 mg/kg/deň (8-násobok\* maximálnej odporúčanej dávky u ľudí 10 mg na základe mg/m<sup>2</sup>) sa nezistil žiadny vplyv na fertilitu potkanov liečených amlodipínom (samce počas 64 dní a samice 14 dní pred párením). V ďalšej štúdiu na potkanoch, v ktorej boli samce potkanov liečené amlodipíniom-bezylátom počas 30 dní dávkou porovnateľnou s dávkou u ľudí na základe mg/kg, sa zistilo zníženie plazmatickej hladiny folikuly stimulujúceho hormónu a testosterónu rovnako ako zníženie hustoty spermii a počtu dozretých spermatidov a Sertolihových buniek.

#### Karcinogenéza, mutagenéza

Potkany a myši liečené amlodipínom v strave počas dvoch rokov, v koncentráciách vypočítaných tak, aby denne dostávali 0,5; 1,25 a 2,5 mg/kg/deň, nepreukázali žiadny dôkaz o karcinogenite. Najvyššia dávka (pre myši podobná dávke pre potkanov, a to je dvojnásobok\* maximálnej odporúčanej klinickej dávky 10 mg na základe mg/m<sup>2</sup>) bola v blízkosti maximálnej tolerovanej dávky pre myši, nie však pre potkanov.

Štúdie mutagenity neodhalili žiadne účinky súvisiace s liečivom ani na génovej ani chromozómovej úrovni.

\* vychádzajúc z hmotnosti pacienta 50 kg

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

DICARTIL obsahuje nasledovné pomocné látky:

#### Jadro

uhličitan vápenatý  
sodná soľ kroskarmelózy  
celulóza, mikrokryštalická  
predželatinovaný kukuričný škrob  
polysorbát 80  
hyprulóza  
koloidný oxid kremičitý  
stearát horečnatý

#### Filmotvorná obalová vrstva

modrá Opadry II 85F10919 [obsahuje: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E 171), hlinitý lak indigokarmínu (E 132), makrogol 3 000 a mastenec]

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

7, 10 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 alebo 200 filmom obalených tabliet v blistroch (polyamid/hliník/PVC).

30 alebo 90 filmom obalených tabliet vo fľaškách (HDPE), obsahujúcich vysušovadlo, s uzáverom s detskou poistkou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Upjohn EESV  
Rivium Westlaan 142  
2909 LD Capelle aan den IJssel  
Holandsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

58/0333/11-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 12. mája 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. júna 2019

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2024