

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS 5 mg/10 mg compresse rivestite con film
AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS 10 mg/10 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di amlodipina (come besilato) e 10 mg di atorvastatina (come sale di calcio).

Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di amlodipina (come besilato) e 10 mg di atorvastatina (come sale di calcio).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

[5 mg/10 mg]

Compressa bianca, ovale, biconvessa, di dimensioni 4,2 mm x 8,2 mm, con inciso "AA" su un lato.

[10 mg/10 mg]

Compressa blu, ovale, biconvessa, di dimensioni 4,2 mm x 8,2 mm, con inciso "AA1" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS è indicato nella prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti ipertesi, con tre fattori di rischio cardiovascolare concomitanti, livelli di colesterolo da normali a mediamente elevati, senza patologia coronarica evidente, quando l'uso combinato di amlodipina con basse dosi di atorvastatina è considerato appropriato, in accordo con le linee guida correnti (vedere paragrafo 5.1).

AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS deve essere usato quando la risposta alla dieta e ad altre misure non farmacologiche è inadeguata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale abituale è una compressa da 5 mg/10 mg una volta al giorno.

Se si stabilisce che il paziente necessita di maggior controllo della pressione sanguigna, si può somministrare una compressa da 10 mg/10 mg una volta al giorno.

AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS può essere utilizzato da solo o in associazione con medicinali antiipertensivi, ma non deve essere assunto con altri calcio antagonisti o con altre statine.

L'associazione di AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS con fibrati deve essere evitata (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Pazienti con danno renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con danno renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS è controindicato nei pazienti con malattia epatica attiva (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di amlodipina e atorvastatina nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite.

Perciò l'uso di AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS non è raccomandato in queste popolazioni.

Pazienti anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Uso in associazione con altri medicinali

In caso di associazione con ciclosporina, la massima dose di atorvastatina è 10 mg (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti che assumono gli agenti antivirali elbasvir/grazoprevir per l'epatite C in concomitanza con atorvastatina, la dose di atorvastatina non deve superare 20 mg/die (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Modo di somministrazione

AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS è per uso orale.

La dose può essere presa in qualunque momento della giornata con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai derivati diidropiridinici*, ai principi attivi amlodipina e atorvastatina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Malattia epatica in fase attiva o inspiegabili persistenti aumenti dei livelli delle transaminasi, oltre 3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità
- Grave ipotensione
- Shock (incluso shock cardiogeno)
- Ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (per esempio stenosi aortica di grado elevato)
- Insufficienza cardiaca emodinamicamente instabile dopo infarto del miocardio acuto
- Gravidanza e allattamento e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive adeguate (vedere paragrafo 4.6)
- Uso concomitante di itraconazolo, ketoconazolo e telitromicina (vedere paragrafo 4.5)
- Pazienti in trattamento con gli antivirali glecaprevir/pibrentasvir per l'epatite C.

* il bloccante del canale del calcio amlodipina appartiene al gruppo delle diidropiridine.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Insufficienza cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca devono essere trattati con cautela. In uno studio a lungo termine, controllato verso placebo, in pazienti con grave insufficienza cardiaca (grado III e IV della classificazione NYHA) l'incidenza riferita di edema polmonare è stata più elevata nel gruppo trattato con amlodipina rispetto al gruppo placebo (vedere paragrafo 5.1). I calcio antagonisti, inclusa amlodipina, devono essere usati con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, poiché possono aumentare i rischi di eventi cardiovascolari futuri e di mortalità.

Effetti sul fegato

Devono essere effettuate prove di funzionalità epatica prima dell'inizio del trattamento con atorvastatina, periodicamente in tempi successivi e nei pazienti che presentano segni o sintomi indicativi di danno epatico. In caso di aumento dei livelli di transaminasi occorre effettuare monitoraggio fino alla normalizzazione dei valori.

Qualora persista un aumento delle transaminasi (ALT o AST) oltre 3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità (LSN), il trattamento deve essere interrotto.

L'emivita di amlodipina è prolungata e i valori di AUC sono più elevati nei pazienti con funzionalità epatica compromessa; non c'è un'esatta raccomandazione per il dosaggio.

A causa della componente atorvastatina, AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS deve essere usata con cautela in pazienti che consumano importanti quantità di alcol, in pazienti con compromissione epatica e/o con anamnesi di malattia epatica.

Effetti sulla muscolatura scheletrica

L'atorvastatina, come altri inibitori della HMG-CoA reduttasi, in rare occasioni può avere effetti sulla muscolatura scheletrica e può causare mialgia, miosite e miopatia che possono raramente progredire fino a rabdomiolisi, caratterizzata da marcati aumenti dei livelli di CK (> 10 volte il LSN), mioglobinemia e mioglobinuria che possono portare a danno renale e, in rare occasioni, essere fatali.

Un controllo regolare dei livelli di CK o di altri enzimi muscolari non è raccomandato in pazienti asintomatici trattati con statina. Tuttavia, il monitoraggio di CK è raccomandato prima di iniziare la terapia con una statina nei pazienti con fattori predisponenti alla rabdomiolisi e in quelli con sintomi muscoloscheletrici e in corso di trattamento con statina (vedere sotto).

Miopatia necrotizzante immuno-mediata

Vi sono state segnalazioni molto rare di miopatia necrotizzante immuno-mediata (Immune-Mediated Necrotizing Myopathy, IMNM) durante o dopo il trattamento con alcune statine. L'IMNM è caratterizzata clinicamente da debolezza muscolare prossimale persistente e da un'elevata creatinichinasi sierica, che permangono nonostante l'interruzione del trattamento con statine.

Prima del trattamento

AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS deve essere prescritta con cautela nei pazienti con fattori predisponenti alla rabdomiolisi. Il livello di creatinfosfochinasi (CK) deve essere misurato prima dell'inizio del trattamento con statine nelle seguenti situazioni:

- Negli anziani (età > 70 anni); la necessità di tali misurazioni deve essere valutata in base alla presenza di altri fattori predisponenti alla rabdomiolisi
- Danno renale
- Ipotiroidismo
- Storia personale o familiare di disturbi muscolari ereditari
- Precedenti di tossicità muscolare associata all'impiego di una statina o di un fibrato
- Precedenti di malattia epatica e/o abuso di alcol
- Situazioni in cui può verificarsi un aumento dei livelli plasmatici, come interazioni (vedere paragrafo 4.5) e popolazioni speciali incluse le sottopopolazione genetiche (vedere paragrafo 5.2)

In tali situazioni il rischio del trattamento deve essere valutato in relazione al possibile beneficio e se ne raccomanda il monitoraggio clinico.

Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale (> 5 volte il LSN) il trattamento non deve essere iniziato.

Misurazione della creatinfosfochinasi

La creatinfosfochinasi (CK) non deve essere misurata dopo un intenso esercizio fisico o in presenza di eventuali possibili cause di incremento della CK in quanto ciò rende difficile l'interpretazione del valore ottenuto. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale (> 5 volte il LSN), i livelli di CK devono essere nuovamente misurati entro i 5-7 giorni successivi per confermare i risultati.

Durante il trattamento

- I pazienti devono essere avvertiti di comunicare prontamente episodi inspiegabili di dolore muscolare, crampi o debolezza, in particolare se associati a malessere o febbre
- Se questi sintomi si verificano quando un paziente è in trattamento, devono essere misurati i livelli di CK. Se questi livelli risultano significativamente aumentati (> 5 volte il LSN), il trattamento deve essere interrotto
- Se i sintomi muscolari sono gravi e causano disturbi quotidiani, anche se i livelli di CK sono ≤ 5 volte il LSN, si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento

- Se i sintomi si risolvono e i livelli di CK si normalizzano, può essere presa in considerazione la possibilità di riavviare il trattamento con AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS alle dosi più basse con accurato monitoraggio
- Il trattamento con AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS deve essere interrotto se compaiono aumenti di CK clinicamente significativi (> 10 volte il LSN) o se è diagnosticata o sospettata una rhabdomiolisi.

Amlodipina non influisce sui valori degli esami di laboratorio.

Trattamento concomitante

Come per altri farmaci nella classe delle statine, il rischio di rhabdomiolisi aumenta quando l'atorvastatina viene somministrata insieme ad alcuni medicinali che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina come i potenti inibitori di CYP3A4 o le proteine di trasporto (ad es. ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stiripentolo, ketoconazolo, voriconazole, itraconazolo, posaconazolo e gli inibitori delle proteasi dell'HIV inclusi ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir, tipranavir/ritonavir, ecc). Il rischio di miopatia può aumentare anche con l'uso concomitante di dantrolene (infusione), gemfibrozil e altri derivati dell'acido fibrico, antivirali per il trattamento dell'epatite C (HCV) (boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir), eritromicina, niacina, ezetimibe colchicina. Se possibile, in alternativa a questi medicinali, devono essere prese in considerazione terapie alternative (prive di interazioni).

Nei casi in cui la somministrazione concomitante di questi medicinali con AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS è necessaria, devono essere attentamente valutati i rischi e i benefici del trattamento e si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico di questi pazienti (vedere paragrafo 4.5).

AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS non deve essere somministrato in concomitanza con formulazioni sistemiche di acido fusidico o entro 7 giorni dall'interruzione del trattamento con acido fusidico. Nei pazienti per i quali l'uso di acido fusidico per via sistemica è considerato essenziale, il trattamento con statine deve essere sospeso per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Sono stati segnalati casi di rhabdomiolisi (inclusi alcuni casi fatali) in pazienti trattati con acido fusidico e statine in associazione (vedere paragrafo 4.5). Si deve consigliare al paziente di cercare immediatamente assistenza medica se manifesta qualsiasi sintomo di debolezza, dolore o dolorabilità muscolare.

La terapia a base di statine può essere reintrodotta sette giorni dopo l'ultima dose di acido fusidico. In circostanze eccezionali, nelle quali è necessaria una terapia prolungata con acido fusidico per via sistemica, ad es. per il trattamento di infezioni gravi, la necessità di una somministrazione concomitante di AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS e acido fusidico deve essere considerata solo caso per caso e sotto stretta supervisione del medico.

Prevenzione dell'Ictus mediante Riduzione Aggressiva dei Livelli di Colesterolo (studio SPARCL)

Una analisi post-hoc dei sottotipi di ictus nei pazienti senza cardiomiopatia ischemica (CHD) che avevano avuto un ictus o un attacco ischemico transitorio recente (TIA), ha evidenziato un'incidenza più elevata di ictus emorragico nei pazienti che avevano iniziato il trattamento con atorvastatina 80 mg rispetto al gruppo placebo. L'aumento del rischio è stato osservato in particolare nei pazienti con precedente ictus emorragico o infarto lacunare al momento dell'arruolamento nello studio. Per i pazienti con precedente ictus emorragico o infarto lacunare, il rapporto rischio/beneficio derivante dall'impiego di atorvastatina 80 mg non è chiaro e prima di iniziare il trattamento deve essere considerato attentamente il rischio potenziale di ictus emorragico (vedere paragrafo 5.1).

Patologia polmonare interstiziale

Sono stati riportati casi eccezionali di patologia polmonare interstiziale collegati ad alcune statine, specialmente se in terapia a lungo termine (vedere paragrafo 4.8). Il quadro sintomatico può includere dispnea, tosse non produttiva e peggioramento della salute generale (affaticamento, perdita di peso e febbre).

Se si sospetta che il paziente abbia sviluppato patologia polmonare interstiziale, la terapia con le statine deve essere interrotta.

Diabete mellito

Alcune evidenze suggeriscono che la classe delle statine aumenta il glucosio nel sangue e in alcuni pazienti, ad elevato rischio di diabete futuro, può produrre un livello di iperglicemia per la quale sono necessarie terapie contro il diabete. Il rischio, tuttavia, è superato dalla riduzione del rischio vascolare con le statine e pertanto non dovrebbe esserci motivo di interrompere il trattamento. I pazienti a rischio (glicemia a digiuno da 5,6 a 6,9 mmol/L, BMI>30kg/m², trigliceridi aumentati, ipertensione) devono essere monitorati dal punto di vista clinico e biochimico sulla base delle linee guida nazionali.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazioni riferite all'associazione

In uno studio di interazione farmacologica in soggetti sani, la somministrazione concomitante di atorvastatina 80 mg e amlodipina 10 mg non ha alterato la farmacocinetica di amlodipina. Non si è evidenziato un effetto di amlodipina sul C_{max} di atorvastatina, ma si è prodotto un aumento del 18% nell'AUC di atorvastatina (IC_{90%} [109-127%]) in presenza di amlodipina.

Non sono stati effettuati studi di interazione con l'associazione di atorvastatina e amlodipina e altri medicinali, anche se sono stati effettuati studi con i singoli componenti amlodipina e atorvastatina, come descritto di seguito:

Interazioni riferite ad amlodipina

Uso concomitante non raccomandato

Dantrolene (infusione)

Negli animali, dopo somministrazione di verapamil e dantrolene per via endovenosa, sono stati osservati fibrillazione ventricolare letale e collasso cardiovascolare in associazione con iperkaliemia. A causa del rischio di iperkaliemia, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante di calcioantagonisti quali amlodipina in pazienti sensibili a ipertermia maligna e nella gestione dell'ipertermia maligna.

Per estrapolazione, la combinazione di amlodipina con dantrolene deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

Associazioni che richiedono particolare cautela

Baclofene

Aumento dell'effetto anti-ipertensivo. Se necessario occorre effettuare monitoraggio della pressione arteriosa e aggiustamento del dosaggio del farmaco anti-ipertensivo.

Inibitori del CYP3A4

L'uso concomitante di amlodipina con inibitori forti o moderati di CYP3A4 (inibitori della proteasi, antifungini azolitici, macrolidi come eritromicina o claritromicina, verapamil o diltiazem) può causare aumenti significativi nell'esposizione ad amlodipina che causa un aumentato rischio di ipotensione. La traduzione clinica di queste variazioni farmacocinetiche può essere più pronunciata negli anziani.

Pertanto può essere necessario un monitoraggio clinico e un aggiustamento della dose.

La claritromicina è un inibitore del CYP3A4. C'è un accresciuto rischio di ipotensione nei pazienti che ricevono claritromicina con amlodipina. Si raccomanda l'attenta osservazione dei pazienti in caso di somministrazione concomitante di amlodipina con claritromicina.

Induttori del CYP3A4 (agenti anticonvulsivanti come carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina, fosfenitoina, primidone, rifampicina)

Al momento della somministrazione concomitante di induttori noti del CYP3A4, la concentrazione plasmatica di amlodipina può variare. Pertanto, deve essere monitorata la pressione sanguigna e deve essere valutato un possibile aggiustamento della dose sia durante sia dopo la somministrazione di farmaci concomitanti, in particolare con forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, *Hypericum perforatum*).

Effetti di amlodipina su altri medicinali

Gli effetti di riduzione della pressione sanguigna di amlodipina si sommano agli effetti di riduzione della pressione sanguigna di altri medicinali con proprietà antipertensive.

Tacrolimus

Esiste il rischio di aumentati livelli ematici di tacrolimus quando viene somministrato in concomitanza con amlodipina, ma il meccanismo farmacocinetico di questa interazione non è stato pienamente compreso. Al fine di evitare tossicità da tacrolimus, la somministrazione di amlodipina in un paziente trattato con tacrolimus richiede il monitoraggio dei livelli ematici di tacrolimus e un aggiustamento della dose di tacrolimus se appropriato.

Inibitori target meccanici di rapamicina (mTOR)

Gli inibitori di mTOR quali sirolimus, temsirolimus ed everolimus sono substrati di CYP3A. Amlodipina è un debole inibitore di CYP3A. Nell'uso concomitante con amlodipina, gli inibitori di mTOR possono subire un aumento della loro attività.

Negli studi clinici di interazione l'amlodipina non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di atorvastatina, digossina o warfarin.

Associazioni da considerare

Alfa-1 bloccanti in urologia (prazosina, alfuzosina, doxazosina, tamsulosin, terazosina)

Aumento dell'effetto ipotensivo e rischio di grave ipotensione ortostatica.

Amifostina

Aumento dell'effetto ipotensivo per aggiunta di effetti avversi.

Antidepressivi imipraminici, neurolettici

Effetto anti-ipertensivo e aumento del rischio di ipotensione ortostatica grave (effetto additivo).

Beta-bloccanti nell'insufficienza cardiaca (bisoprololo, carvedilolo, metoprololo)

Rischio di ipotensione e di insufficienza cardiaca in pazienti con insufficienza cardiaca latente o non controllata (effetto inotropo negativo in vitro delle diidropiridine, variabile in funzione dei prodotti, può sommarsi agli effetti inotropi negativi dei beta-bloccanti). La presenza di un trattamento beta-bloccante può ridurre la reazione simpatica riflessa che si attiva in caso di eccessiva ripercussione emodinamica.

Corticosteroidi, tetracosactide

Riduzione dell'effetto anti-ipertensivo (effetto ritenitivo di acqua e sodio dei corticosteroidi).

Altri agenti anti-ipertensivi

L'uso concomitante di amlodipina con un altro medicinale anti-ipertensivo (beta-bloccante, bloccante dell'angiotensina II, diuretico o ACE inibitore) può aumentare l'effetto ipotensivo dell'amlodipina. Occorre considerare con cautela l'associazione con trinitrati, nitrati o altri vasodilatatori.

Sildenafil

Una dose singola di 100 mg di sildenafil nei soggetti con ipertensione essenziale non ha avuto effetto sui parametri farmacocinetici di amlodipina. Quando amlodipina e sildenafil sono stati usati in combinazione, ciascun agente ha esercitato il proprio effetto di riduzione della pressione sanguigna indipendentemente.

Ciclosporina

Non sono stati condotti studi di interazione tra ciclosporina e amlodipina in volontari sani o in altre popolazioni con l'eccezione dei pazienti con trapianto di rene, nei quali sono stati osservati aumenti variabili delle concentrazioni di valle di ciclosporina (media 0% - 40%). Si deve considerare il monitoraggio dei livelli di ciclosporina nei pazienti con trapianto renale in terapia con amlodipina e devono essere eseguite riduzioni della dose di ciclosporina in base alle necessità.

Negli studi di interazione si è inoltre dimostrato che cimetidina, atorvastatina, sali di alluminio e magnesio e digossina non hanno effetti sulla farmacocinetica dell'amlodipina.

Interazioni riferite all'atorvastatina

Associazioni controindicate

Itraconazolo, ketoconazolo

Aumento del rischio di reazioni avverse (dose dipendenti) come rabdomiolisi (riduzione del metabolismo epatico dell'atorvastatina) (vedere paragrafo 4.3).

Telitromicina

Aumento del rischio di reazioni avverse (dose dipendenti) come rabdomiolisi (riduzione del metabolismo epatico dell'atorvastatina) (vedere paragrafo 4.3).

Effetti sull'atorvastatina di medicinali somministrati in concomitanza

L'atorvastatina è metabolizzata dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4) ed è un substrato dei trasportatori epatici, del polipeptide organico trasportatore di anioni 1B1 (OATP1B1) e del trasportatore 1B3 (OATP1B3). I metaboliti dell'atorvastatina sono substrati di OATP1B1. L'atorvastatina è anche identificata come substrato della proteina di resistenza multifarmaco 1 (MDR1) e della proteina di resistenza al cancro al seno (BCRP), che può limitare l'assorbimento intestinale e la clearance biliare dell'atorvastatina (vedere paragrafo 5.2).

La somministrazione concomitante di inibitori di CYP3A4 o di proteine di trasporto può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dunque ad un aumento del rischio di miopatia. Il rischio può anche essere aumentato dalla somministrazione concomitante di medicinali che possono indurre miopatia, quali i derivati dell'acido fibrico e ezetimibe (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Inibitori del CYP3A4

I potenti inibitori di CYP3A4 hanno dimostrato di causare aumenti marcati delle concentrazioni di atorvastatina (vedere tabella 1 e informazioni specifiche più sotto). Se possibile la somministrazione concomitante di potenti inibitori di CYP3A4 (ad es. ciclosporina, telitromicina, claritromicina, delavirdina, stiripentolo, ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo, posaconazolo, alcuni antivirali usati nel trattamento dell'HCV (ad es. elbasvir/grazoprevir) e gli inibitori delle proteasi dell'HIV inclusi ritonavir, lopinavir, atazanavir, indinavir, darunavir ecc) deve essere evitata. Nei casi in cui la somministrazione di questi medicinali con atorvastatina non possa essere evitata devono essere prese in considerazione dosi iniziali e massime più basse di atorvastatina e si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico del paziente (vedere tabella 1).

Gli inibitori moderati di CYP3A4 (ad es. eritromicina, diltiazem, verapamil, nefazodone e fluconazolo) possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina (vedere tabella 1). Un aumento del rischio di miopatia è stato osservato con l'uso di eritromicina in associazione con statine. Non sono stati condotti studi di interazione per valutare gli effetti di amiodarone o verapamil su atorvastatina. Sia amiodarone che verapamil sono noti inibitori dell'attività di CYP3A4 e la somministrazione concomitante con atorvastatina può risultare in un'aumentata esposizione ad atorvastatina. Pertanto, deve essere presa in considerazione una dose massima più bassa di atorvastatina e si raccomanda un monitoraggio clinico appropriato del paziente quando si utilizza in maniera concomitante con gli inibitori moderati di CYP3A4. Si raccomanda un monitoraggio clinico appropriato dopo l'inizio o in seguito ad aggiustamenti di dose della terapia con l'inibitore.

Induttori di CYP3A4

La somministrazione concomitante di atorvastatina e induttori del citocromo P450 3A (ad es. efavirenz, rifampicina, erba di S. Giovanni) può determinare riduzioni variabili delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. A causa del duplice meccanismo di interazione della rifampicina (induzione del citocromo P450 3A e inibizione del trasportatore di captazione epatica OATP1B1), la somministrazione contemporanea di atorvastatina e rifampicina non è raccomandata, in quanto una somministrazione ritardata di atorvastatina dopo somministrazione di rifampicina è stata associata a una riduzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di atorvastatina. L'effetto di rifampicina sulle concentrazioni di atorvastatina negli epatociti è, tuttavia, sconosciuta e se la somministrazione concomitante non può essere evitata, i pazienti devono essere attentamente monitorati per l'efficacia.

Inibitori del trasporto

Gli inibitori delle proteine di trasporto (per es. ciclosporina) possono aumentare l'esposizione sistemica all'atorvastatina (vedere tabella 1). L'effetto dell'inibizione dei trasportatori di captazione epatica sulle concentrazioni di atorvastatina negli epatociti non è noto. Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, si raccomanda una riduzione della dose e un monitoraggio clinico dell'efficacia (vedere tabella 1).

Gemfibrozil/derivati dell'acido fibrico

L'uso di fibrati da soli è occasionalmente associato a eventi muscolari correlati, inclusa rhabdomiolisi. Il rischio di questi eventi può aumentare in caso di somministrazione contemporanea di derivati dell'acido fibrico e atorvastatina. Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, deve essere usata la dose più bassa di atorvastatina necessaria a raggiungere l'obiettivo terapeutico e i pazienti devono essere adeguatamente monitorati (vedere paragrafo 4.4).

Ezetimibe

L'uso di ezetimibe da solo è associato a eventi muscolari correlati, inclusa rhabdomiolisi. Il rischio di questi eventi può pertanto aumentare con l'uso concomitante di ezetimibe e atorvastatina. Si raccomanda un monitoraggio clinico appropriato di questi pazienti.

Colestipolo

Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi erano inferiori (di circa 25%) quando è stato co-somministrato colestipolo insieme ad atorvastatina. Tuttavia, gli effetti sui lipidi sono risultati maggiori quando atorvastatina e colestipolo sono stati co-somministrati contemporaneamente rispetto a quando sono stati somministrati da soli.

Acido fusidico

Il rischio di miopatia, inclusa rhabdomiolisi, può essere aumentato dalla somministrazione concomitante di acido fusidico per via sistemica con statine. Il meccanismo di questa interazione (farmacodinamica o farmacocinetica, o entrambe) non è ancora noto. Sono stati segnalati casi di rhabdomiolisi (inclusi alcuni casi fatali) in pazienti trattati con questa associazione.

Se il trattamento con acido fusidico per via sistemica è necessario, il trattamento con atorvastatina deve essere interrotto per tutta la durata del trattamento con acido fusidico. Vedere anche paragrafo 4.4.

Colchicina

Non sono stati condotti studi d'interazione con atorvastatina e colchicina; tuttavia sono stati segnalati casi di miopatia. È consigliato quindi monitorare con cautela.

Niacina

Il rischio di miopatia durante il trattamento con gli inibitori della HMG-CoA riduttasi è aumentato con la somministrazione concomitante di niacina e in rare occasioni ha portato a rhabdomiolisi con disfunzione renale secondaria alla mioglobinuria. Il rischio e il beneficio del trattamento concomitante devono quindi essere attentamente valutati (vedere paragrafo 4.4).

Effetti di atorvastatina su medicinali somministrati in concomitanza

Digossina

Quando dosi multiple di digossina e atorvastatina 10 mg sono state somministrate in concomitanza, le concentrazioni plasmatiche della digossina allo stato stazionario sono lievemente aumentate. I pazienti che assumono digossina devono essere controllati in maniera appropriata.

Contraccettivi orali

La somministrazione contemporanea di atorvastatina e un contraccettivo orale ha determinato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di noretindrone e di etinilestradiolo.

Warfarin

In uno studio clinico in pazienti che ricevevano terapia cronica con warfarin, la somministrazione concomitante di atorvastatina 80 mg al giorno con warfarin ha dato luogo a una piccola diminuzione di circa 1,7 secondi del tempo di protrombina durante i primi 4 giorni di dosaggio che si è normalizzata entro 15 giorni di trattamento con atorvastatina. Benché siano stati riferiti solo casi rari di interazioni anticoagulanti clinicamente significative, il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare la terapia con atorvastatina in pazienti che assumono anticoagulanti cumarinici e frequentemente durante l'inizio della terapia per assicurarsi che non si verifichino alterazioni significative nel tempo di protrombina. Una volta documentato un tempo di protrombina stabile, i tempi di protrombina possono essere monitorati agli intervalli solitamente raccomandati per i pazienti in trattamento con anticoagulanti cumarinici. Se la dose di atorvastatina viene modificata o interrotta, deve essere ripetuta la stessa procedura. La terapia con atorvastatina non è stata associata con il sanguinamento o con alterazioni del tempo di protrombina in pazienti che non assumevano anticoagulanti.

Tabella 1. Effetto dei medicinali somministrati in concomitanza sulla farmacocinetica di atorvastatina

Agenzia Italiana del Farmaco

Medicinale somministrato in concomitanza e regime di dose	Atorvastatina		
	Dose (mg)	Rapporto di AUC ^{&}	Raccomandazione clinica [#]
Tipranavir 500 mg BID/Ritonavir 200 mg BID, 8 giorni (giorni 14-21)	40 mg al giorno 1, 10 mg al giorno 20	9,4	Nei casi in cui sia necessaria la somministrazione concomitante con atorvastatina, non superare 10 mg di atorvastatina al giorno. Si raccomanda il monitoraggio clinico di questi pazienti
Telaprevir 750 mg, q8h, 10 giorni	20 mg, SD	7,9	
Ciclosporina 5,2 mg/kg/die, dose stabile	10 mg OD per 28 giorni	8,7	
Lopinavir 400 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	20 mg OD per 4 giorni	5,9	Nessuna raccomandazione specifica. AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS contiene 10 mg di atorvastatina
Claritromicina 500 mg BID, 9 giorni	80 mg OD per 8 giorni	4,5	
Saquinavir 400 mg BID/Ritonavir (300 mg BID dai giorni 5-7, aumentato a 400 mg BID al giorno 8), giorni 4-18, 30 min dopo la dose di atorvastatina	40 mg OD per 4 giorni	3,9	Nessuna raccomandazione specifica. AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS contiene 10 mg di atorvastatina
Darunavir 300 mg BID/Ritonavir 100 mg BID, 9 giorni	10 mg OD per 4 giorni	3,4	
Itraconazolo 200 mg OD, 4 giorni	40 mg	3,3	Nessuna raccomandazione specifica.
Fosamprenavir 700 mg BID/ Ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	10 mg OD per 4 giorni	2,5	
Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 giorni	10 mg OD per 4 giorni	2,3	
Nelfinavir 1250 mg BID, 14 giorni	10 mg OD per 28 giorni	1,74 [^]	
Succo di pompelmo, 240 mL OD*	40 mg, SD	1,37	L'assunzione concomitante di grandi quantità di succo di pompelmo e atorvastatina non è raccomandata.
Diltiazem 240 mg OD, 28 giorni	40 mg, SD	1,51	Dopo l'inizio o in seguito all'aggiustamento di dose di diltiazem, si raccomanda un appropriato monitoraggio clinico di questi pazienti.
Eritromicina 500 mg QID, 7 giorni	10 mg, SD	1,33	Si raccomanda la dose massima più bassa e il monitoraggio clinico di questi pazienti.
Amlodipina 10 mg, SD	80 mg, SD	1,18	Nessuna raccomandazione specifica.
Cimetidina 300 mg QID, 2 settimane	10 mg OD per 2 settimane	1,00 [^]	Nessuna raccomandazione specifica.
Colestipolo 10 g BID, 24 settimane	40 mg OD per 8 settimane	0,74 **	Nessuna raccomandazione specifica
Sospensione antiacida di magnesio e idrossidi di alluminio, 30 ml QID, 17 giorni	10 mg OD per 15 giorni	0,66 [^]	Nessuna raccomandazione specifica.
Efavirenz 600 mg OD, 14 giorni	10 mg per 3 giorni	0,59	Nessuna raccomandazione specifica.
Rifampicina 600 mg OD, 7 giorni (somministrato in concomitanza)	40 mg SD	1,12	Se la somministrazione concomitante non può essere evitata, si raccomanda la somministrazione simultanea di

&I dati forniti rappresentano il rapporto dei trattamenti (medicinale co-somministrato con atorvastatina e atorvastatina da sola).

#Vedere paragrafi 4.4 e 4.5 per il significato clinico.

*Contiene uno o più componenti che inibiscono CYP3A4 e che possono aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati da CYP3A4. L'assunzione di un bicchiere da 240 ml di succo di pompelmo ha causato una riduzione dell'AUC di 20,4% per il metabolita attivo ortoidrossi. Grandi quantità di succo di pompelmo (oltre 1,2 l al giorno per 5 giorni) hanno aumentato l'AUC di atorvastatina di 2,5 volte e l'AUC dell'attivo (atorvastatina e metaboliti).

** Rapporto basato su un campione singolo preso tra 8 e 16 ore dopo l'assunzione della dose.

^Attività equivalente dell'atorvastatina totale.

OD = 1 volta al giorno; SD = dose singola; BID = 2 volte al giorno; TID = 3 volte al giorno QID = 4 volte al giorno

Tabella 2: Effetti di atorvastatina sulla farmacocinetica dei medicinali somministrati in concomitanza

Atorvastatina e regime di dose	Medicinali somministrati in concomitanza		
	Medicinale/Dose (mg)	Rapporto di AUC ^{&}	Raccomandazione clinica
80 mg OD per 10 giorni	Digossina 0,25 mg OD, 20 giorni	1,15	I pazienti che assumono digossina devono essere adeguatamente monitorati.
40 mg OD per 22 giorni	Contraccettivo orale OD, 2 mesi - noretindrone 1 mg - etinilestradiolo 35 µg	1,28 1,19	Nessuna raccomandazione specifica.
80 mg OD per 15 giorni	* Fenazone, 600 mg SD	1,03	Nessuna raccomandazione specifica.
10 mg, SD	Tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 giorni	1,08	Nessuna raccomandazione specifica.
10 mg, OD per 4 giorni	Fosamprenavir 1400 mg BID, 14 giorni	0,73	Nessuna raccomandazione specifica.
10 mg, OD per 4 giorni	Fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 giorni	0,99	Nessuna raccomandazione specifica.

& I dati forniti rappresentano il rapporto dei trattamenti (medicinale co-somministrato con atorvastatina e atorvastatina da sola).

* La somministrazione concomitante di dosi multiple di atorvastatina e di fenazone ha mostrato effetti piccoli o non rilevabili sulla clearance del fenazone.

OD = 1 volta al giorno; SD = dose singola

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS è controindicato in gravidanza e nell'allattamento. Le donne in età fertile devono impiegare idonee misure contraccettive durante il trattamento (vedere paragrafo 4.3).

Gravidanza

La sicurezza nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. Non sono stati condotti studi clinici controllati con atorvastatina su donne in gravidanza. Sono state ricevute rare segnalazioni di anomalie congenite in seguito ad esposizione intrauterina a inibitori della HMG-CoA reduttasi. Studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Il trattamento della madre con atorvastatina può ridurre i livelli fetali di mevalonato che è un precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico e di solito l'interruzione di medicinali ipolipidizzanti durante la gravidanza ha uno scarso impatto sul rischio a lungo termine associato alla ipercolesterolemia primaria.

Per queste ragioni, AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS non deve essere utilizzato nelle donne in gravidanza, che cercano una gravidanza o che sospettano di essere in gravidanza. Il trattamento con AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a che non sia stato determinato se la donna è in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Nel caso si verifichi una gravidanza durante il trattamento, AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS deve essere immediatamente interrotto.

Allattamento

L'amlodipina viene escreta nel latte materno. La percentuale della dose materna ricevuta dal neonato è stata stimata con un intervallo interquartile del 3 - 7%, con un massimo del 15%. L'effetto dell'amlodipina sui neonati non è noto.

Nei ratti le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi sono simili a quelle nel latte (vedere paragrafo 5.3). A causa del potenziale di gravi reazioni avverse, le donne che assumono AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS non devono allattare i loro bambini (vedere paragrafo 4.3). L'atorvastatina è controindicata durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

In alcuni pazienti trattati con i calcioantagonisti sono stati riferiti cambiamenti biochimici reversibili della testa degli spermatozoi. I dati clinici sul potenziale effetto di amlodipina sulla fertilità sono insufficienti. In uno studio sul ratto, sono stati riscontrati effetti avversi sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

Negli studi su animali, l'atorvastatina non ha mostrato effetto sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi per stabilire gli effetti dell'associazione fissa di amlodipina e atorvastatina sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. L'atorvastatina altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, basandosi sulle proprietà farmacodinamiche del componente amlodipina di AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS, bisogna tenere in considerazione il possibile manifestarsi di capogiri quando si guida o si utilizzano macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza della combinazione fissa di amlodipina e atorvastatina è stata valutata in 1092 pazienti in studi controllati in doppio cieco verso placebo per ipertensione concomitante a dislipidemia. Negli studi clinici con la combinazione fissa di amlodipina e atorvastatina, non sono stati osservati eventi avversi peculiari alla combinazione. Gli effetti avversi osservati erano limitati a quelli precedentemente riportati con amlodipina e/o atorvastatina (riferirsi alle specifiche sezioni degli eventi avversi nella tabella qui sotto).

Negli studi clinici controllati l'interruzione della terapia per reazioni avverse o anomalie di laboratorio è stata richiesta solo dal 5,1% dei pazienti trattati con la combinazione di amlodipina e atorvastatina rispetto al 4,0% dei pazienti trattati con placebo.

I seguenti eventi avversi, elencati in base alla classificazione per sistemi e organi di MedDRA e in base alla frequenza del MedDRA, si riferiscono a amlodipina e atorvastatina separatamente.

Le frequenze sono definite come:

Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

MedDRA Sistema Classe	Organo	Effetti indesiderati	Frequenza	
			Amlodipina	Atorvastatina
<i>Infezioni infestazioni</i>	<i>e</i>	Nasofaringite	-	Comune
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		Leucopenia	Molto raro	-
		Trombocitopenia	Molto raro	Raro
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>		Ipersensibilità	Molto raro	Comune
		Anafilassi	-	Molto raro
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>		Iperglicemia	Molto raro	Comune
		Ipoglicemia	-	Non comune
		Aumento di peso	Non comune	Non comune
		Perdita di peso	Non comune	-
		Anoressia	-	Non comune
		Diabete mellito	-	Non nota*
<i>Disturbi psichiatrici</i>		Insonnia	Non comune	Non comune
		Cambiamenti di umore (inclusa l'ansia)	Non comune	-
		Incubi	-	Non comune
		Depressione	Non comune	Non nota
		Confusione	Raro	-
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		Sonnolenza	Comune	-
		Capogiri	Comune	Non comune
		Mal di testa (soprattutto all'inizio del trattamento)	Comune	Comune
		Tremore	Non comune	-
		Ipoestesia, parestesia	Non comune	Non comune
		Ipertonia	Molto raro	-
		Neuropatia periferica	Molto raro	Raro
		Amnesia	-	Non comune
		Disturbi del gusto	Non comune	Non comune
		Disturbi extrapiramidali	Non nota	-
	<i>Patologie dell'occhio</i>		Disturbi della vista (inclusa diplopia)	Comune
		Visione offuscata	-	Non comune
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>		Tinnito	Non comune	Non comune
		Riduzione dell'udito	-	Molto raro
<i>Patologie cardiache</i>		Palpitazioni	Comune	-
		Sincope	Non comune	-
		Dolore anginoso	Raro	-
		Infarto miocardico	Molto raro	-
		Aritmia (incluse bradicardia, tachicardia ventricolare e fibrillazione atriale)	Non comune	-
<i>Patologie vascolari</i>		Vampate	Comune	-
		Ipotensione	Non comune	-
		Vasculite	Molto raro	-
<i>Patologie respiratorie,</i>		Dolore faringolaringeo	-	Comune
		Epistassi	-	Comune

<i>toraciche e mediastiniche</i>	Dispnea	Comune	-
	Rinite	Non comune	-
	Tosse	Non comune	-
	Malattia polmonare interstiziale soprattutto in trattamenti a lungo termine (vedere paragrafo 4.4)	-	Non nota
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Iperplasia gengivale	Molto raro	-
	Nausea	Comune	Comune
	Dolore addominale alto e basso	Comune	Non comune
	Vomito	Non comune	Non comune
	Dispepsia	Comune	Comune
	Modificazione del transito intestinale (incluse diarrea e costipazione)	Comune	-
	Bocca secca	Non comune	-
	Disgeusia	Non comune	-
	Diarrea, costipazione, flatulenza	-	Comune
	Gastrite	Molto raro	-
	Pancreatite	Molto raro	Non comune
	Eruttazione	-	Non comune
<i>Patologie epatobiliari</i>	Epatite	Molto raro	Non comune
	Colestasi	-	Raro
	Insufficienza epatica	-	Molto raro
	Icttero	Molto raro	
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Dermatite bollosa incluso eritema multiforme	Molto raro	Raro
	Edema di Quincke	Molto raro	-
	Eritema multiforme	Molto raro	-
	Alopecia	Non comune	Non comune
	Porpora	Non comune	-
	Alterazione del colore della cute	Non comune	-
	Prurito	Non comune	Non comune
	Eruzione cutanea	Non comune	Non comune
	Iperidrosi	Non comune	-
	Esantema	Non comune	-
	Orticaria	Non comune	Non comune
	Edema angioneurotico	Molto raro	Raro
	Dermatite esfoliativa	Molto raro	-
	Fotosensibilità	Molto raro	-
	Sindrome di Stevens-Johnson	Molto raro	Raro
	Necrolisi tossica epidermica	Non nota	Raro
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Edema articolare (incluso tumefazione della caviglia)	Comune	Comune
	Artralgia, mialgia (vedere paragrafo 4.4)	Non comune	Comune
	Crampi muscolari, spasmi muscolari	Comune	Comune
	Dolore dorsale	Non comune	Comune
	Dolore al collo	-	Non comune
	Dolore alle estremità	-	Comune
	Affaticamento muscolare	-	Non comune
	Miosite (vedere paragrafo 4.4)	-	Raro
	Rabdomiolisi, miopatia (vedere paragrafo 4.4)	-	Raro
Tendinopatia, in rari casi con rottura	-	Raro	

	di tendine		
	Miopatia necrotizzante immuno-mediata (vedere paragrafo 4.4)	-	Non nota
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Disturbi della minzione, nocturia, pollachiuria	Non comune	-
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>	Impotenza	Non comune	Non comune
	Ginecomastia	Non comune	Molto raro
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Edema	Molto comune	Non comune
	Edema periferico		Non comune
	Affaticamento	Comune	Non comune
	Dolore toracico	Non comune	Non comune
	Astenia	Comune	Non comune
	Dolore	Non comune	-
	Malessere	Non comune	Non comune
	Piressia	-	Non comune
<i>Esami diagnostici</i>	Aumento degli enzimi epatici ALT, AST (spesso coerenti con colestasi)	Molto raro	Comune
	Aumento dei livelli di CK (vedere paragrafo 4.4)	-	Comune
	Leucocituria	-	Non comune

*la frequenza dipende dalla presenza o assenza di fattori di rischio (glucosio a digiuno ≥ 5.6 mmol/L, BMI >30 kg/m², trigliceridi elevati, storia di ipertensione)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riferiti casi di sovradosaggio con la combinazione amlodipina e atorvastatina nell'essere umano.

Amlodipina

Per amlodipina, nell'uomo l'esperienza con il sovradosaggio intenzionale è limitata. I dati disponibili suggeriscono che un notevole sovradosaggio potrebbe risultare in un'eccessiva vasodilatazione periferica e una possibile tachicardia riflessa. Sono state riferite ipotensione sistemica marcata e probabilmente prolungata fino ad includere casi di shock con esito fatale.

Qualunque ipotensione causata da sovradosaggio di amlodipina richiede un monitoraggio cardiovascolare attivo. Per ripristinare il tono circolatorio e la pressione sanguigna può essere utile un vasocostrittore.

Poiché amlodipina si lega alle proteine in maniera elevata, è improbabile che la dialisi sia di beneficio.

Atorvastatina

Non è disponibile un trattamento specifico per il sovradosaggio di atorvastatina. In caso di sovradosaggio, si deve effettuare un trattamento sintomatico e istituire misure di supporto secondo necessità. Si devono eseguire test di funzionalità epatica e devono essere monitorati i livelli sierici di CK. A causa dell'elevato legame dell'atorvastatina con le proteine plasmatiche, non è atteso che l'emodialisi aumenti significativamente la clearance dell'atorvastatina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della HMG CoA reduttasi, altre associazioni (atorvastatina e amlodipina), codice ATC: C10BX03.

AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS ha un doppio meccanismo d'azione; l'azione del calcio antagonista diidropiridinico (antagonista degli ioni del calcio o bloccante lento dei canali) dovuta all'amlodipina e l'inibizione dell'HMG-CoA reduttasi dell'atorvastatina.

Il componente amlodipina di AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS inibisce l'afflusso transmembrana degli ioni del calcio nella muscolatura liscia cardiaca e vascolare. Il componente atorvastatina di AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS è un inibitore selettivo e competitivo della HMG-CoA reduttasi, l'enzima limitante la velocità di conversione del 3-idrossi-3-metilglutaril Coenzima A ad acido mevalonico, un precursore degli steroli, incluso il colesterolo.

Non si sono osservate modifiche dell'effetto di amlodipina sulla pressione sistolica nella combinazione fissa di amlodipina e atorvastatina, rispetto all'amlodipina da sola.

Analogamente, non si sono osservate modifiche degli effetti di atorvastatina sulle LDL-C nella combinazione fissa di amlodipina e atorvastatina, rispetto all'atorvastatina da sola.

L'Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)

L'Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) è uno studio randomizzato 2x2 fattoriale nel quale due trattamenti antiipertensivi sono stati confrontati su un totale di 19.257 pazienti (braccio di riduzione della pressione sanguigna – ASCOT-BLPA) e si è valutata l'efficacia dell'aggiunta di 10 mg di atorvastatina in confronto al placebo sugli eventi coronarici fatali e non fatali (braccio di riduzione della lipidemia – ASCOT-LLA) in 10,305 pazienti.

L'effetto di atorvastatina su eventi coronarici fatali e non fatali è stato valutato in uno studio randomizzato in doppio cieco controllato verso placebo in 10.305 pazienti ipertesi di età 40-79 (5.168 nel gruppo atorvastatina, 5.137 nel gruppo placebo), senza pregresso infarto del miocardio o trattamento per angina e con livelli di colesterolo totale (CT) $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Tutti i pazienti presentavano *almeno 3 dei predefiniti fattori di rischio cardiovascolare*: sesso maschile, età (≥ 55 e 65 anni nelle donne), tabagismo, diabete, storia di coronaropatia in un parente di primo grado, CT:HDL ≥ 6 , vasculopatia periferica, ipertrofia ventricolare sinistra, precedenti eventi cerebrovascolari, alterazioni specifiche all'ECG, proteinuria/albuminuria.

I pazienti sono stati trattati con terapia antiipertensiva con amlodipina (5-10 mg) o atenololo (50-100 mg). Per raggiungere l'obiettivo di pressione sanguigna (BP < 140/90 mm Hg nei pazienti non diabetici, < 130/80 mm Hg nei pazienti diabetici) è stato aggiunto perindopril (4-8 mg) alla terapia con amlodipina e potassio bendroflumetiazide (1,25-2,5 mg) alla terapia con atenololo.

5.168 pazienti hanno ricevuto atorvastatina 10 mg al giorno (2.584 nel gruppo amlodipina e 2.584 nel gruppo atenololo) e 5.137 hanno ricevuto placebo (2.554 pazienti nel gruppo amlodipina e 2.583 pazienti nel gruppo atenololo).

La combinazione di amlodipina e atorvastatina ha mostrato una significativa riduzione del rischio composto per gli endpoint primari (malattia coronarica fatale (CHD) e infarto miocardico non fatale):

- riduzione del 53% (95% CI [31%-68%], $p < 0.0001$) in confronto a amlodipina + placebo
- riduzione del 39% (95% CI [8%-59%], $p < 0.016$) in confronto a atenololo + atorvastatina

La pressione arteriosa si è ridotta significativamente in entrambi i gruppi di trattamento anti-ipertensivo. La riduzione della pressione è risultata più significativa nel gruppo amlodipina + atorvastatina che nel gruppo atenololo + atorvastatina (-26.5/-15.6 mmHg vs. -24.7/-13.6 mmHg, rispettivamente). I valori p delle differenze fra i due gruppi erano 0,0036 (per la pressione sistolica) e $< 0,0001$ (per la pressione diastolica).

Studio sul trattamento per la prevenzione di attacchi cardiaci (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT):

Uno studio randomizzato in doppio cieco chiamato ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) è stato eseguito per comparare l'efficacia di amlodipina o lisinopril come terapie di prima linea rispetto al clortalidone nei pazienti con ipertensione da lieve a moderata.

Un totale di 33.357 pazienti ipertesi di età pari o superiore a 55 anni sono stati randomizzati e seguiti per una media di 4,9 anni. I pazienti presentavano *almeno uno dei fattori di rischio aggiuntivi per coronaropatia*, inclusi: precedente infarto del miocardio o ictus (> 6 mesi prima dell'arruolamento) o altre patologie aterosclerotiche documentate (51,5% totale), diabete di tipo 2 (36,1%), colesterolo HDL <35 mg/dL (11,6%), ipertrofia ventricolare sinistra diagnosticata tramite elettrocardiogramma o ecocardiografia (20,9%), tabagismo in corso (21,9%).

L'endpoint primario era un endpoint composito di coronaropatia fatale o infarto del miocardio non fatale. L'11,3% dei pazienti nel gruppo amlodipina ha raggiunto l'endpoint primario rispetto all'11,5% nel gruppo clortalidone (RR di 0,98, 95% CI [0,90-1,07] p=0,65).

Tra gli endpoint secondari:

- l'incidenza di mortalità da ogni causa è risultata del 17,3% per il gruppo del clortalidone e del 16,8% per il gruppo dell'amlodipina (amlodipina verso clortalidone RR 0,96, 95% CI [0,89-1,02] p=0,20).
- l'incidenza di cardiopatia (componente di un endpoint composito cardiovascolare combinato) è stata significativamente più elevata nel gruppo di amlodipina rispetto al gruppo di clortalidone (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% IC [1,25-1,52] p<0,001).

Il trial non ha dimostrato la superiorità di un farmaco sull'altro per quanto riguarda l'endpoint primario, un'analisi dei risultati a posteriori ha mostrato che l'amlodipina riduce l'endpoint primario cardiopatia fatale e infarti miocardici non fatali e l'endpoint secondario mortalità da ogni causa in misura analoga a clortalidone.

Studio Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)

Nel corso dello studio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), sono stati valutati gli effetti di atorvastatina 80 mg una volta al giorno o placebo sull'ictus in 4731 pazienti che avevano avuto ictus o un attacco ischemico transitorio (TIA) nei 6 mesi precedenti e che non presentavano una storia di cardiopatia (CHD). Il 60% dei pazienti erano di sesso maschile di età compresa tra i 21 e 92 anni (età media 63 anni) con un valore medio di colesterolo LDL pari a 133 mg/dL (3,4 mmol/L). Il valore medio di colesterolo LDL era di 73 mg/dL (1,9 mmol/L) durante il trattamento con atorvastatina e di 129 mg/dL (3,3 mmol/L) durante il trattamento con placebo. Il follow-up mediano era di 4,9 anni.

Atorvastatina 80 mg ha ridotto il rischio dell'endpoint primario di ictus fatale o non fatale del 15% (HR 0,85; 95% IC, 0,72-1,00; p=0,05 o 0,84; 95% IC, 0,71-0,99; p=0,03 dopo aggiustamento di alcuni fattori basali) rispetto a placebo. La mortalità per tutte le cause è stata del 9,1% (216/2.365) per atorvastatina contro l'8,9% (211/2.366) del placebo.

In un'analisi post-hoc atorvastatina 80 mg ha ridotto l'incidenza di ictus ischemico (218/2.365, 9,2% versus 274/2.366, 11,6%, p=0,01) e ha aumentato l'incidenza di ictus emorragico (55/2.365, 2,3% versus 33/2.366, 1,4%, p=0,02) rispetto a placebo.

Il rischio di ictus emorragico è aumentato nei pazienti arruolati nello studio con precedente ictus emorragico (7/45 atorvastatina versus 2/48 placebo; HR 4,06; 95% IC, 0,84 – 19,57) e il rischio di ictus ischemico è stato simile tra i due gruppi (3/45 atorvastatina versus 2/48 placebo; HR 1,64; 95% IC, 0,27 – 9,82).

Il rischio di ictus emorragico è aumentato nei pazienti arruolati nello studio con precedente infarto lacunare (20/708 atorvastatina versus 4/701 placebo; HR 4,99; 95% IC, 1,71-14,61), ma in questi pazienti si è anche ridotto il rischio di ictus ischemico (79/708 atorvastatina versus 102/701 placebo; HR 0,76; 95% IC, 0,57-1,02). È possibile che il rischio netto di ictus sia maggiore nei pazienti con precedente infarto lacunare che assumono atorvastatina 80 mg/die.

La mortalità per tutte le cause è stata del 15,6% (7/45) nel gruppo atorvastatina rispetto al 10,4% (5/48) del sottogruppo di pazienti con precedente ictus emorragico. La mortalità da tutte le cause è stata del 10,9%

(77/708) per atorvastatina contro il 9,1% (64/701) per il placebo nel sottogruppo di pazienti con precedente infarto lacunare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dati sulla combinazione fissa amlodipina e atorvastatina

Dopo somministrazione orale sono stati osservati due picchi plasmatici. Il primo entro 1–2 ore dalla somministrazione è attribuibile all'atorvastatina, il secondo tra 6 e 12 ore dopo la somministrazione è attribuibile all'amlodipina. La velocità e quantità dell'assorbimento (biodisponibilità) di amlodipina e atorvastatina dalla combinazione fissa non è significativamente diversa dalla biodisponibilità di amlodipina e atorvastatina da compresse co-somministrate di amlodipina e di atorvastatina.

La biodisponibilità dell'amlodipina dalla combinazione fissa di amlodipina e atorvastatina non è risultata influenzata dall'assunzione di cibo. Anche se il cibo riduce velocità e quantità di atorvastatina assorbita dalla combinazione fissa di amlodipina e atorvastatina del 32% e dell'11% rispettivamente, come risulta da C_{max} e AUC, sono state osservate analoghe riduzioni nelle concentrazioni plasmatiche con l'assunzione di cibo con atorvastatina senza una riduzione sull'effetto LDL-C (vedere sotto).

Dati su amlodipina

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale di dosi terapeutiche di amlodipina da sola, l'assorbimento produce picchi di concentrazione plasmatiche tra 6 e 12 ore dopo la dose. La biodisponibilità assoluta è stata stimata tra 64 e 80%. Il volume di distribuzione è di circa 21 l/kg. La biodisponibilità dell'amlodipina non è influenzata dalla presenza di cibo.

Distribuzione

Studi *in vitro* hanno mostrato che circa il 97,5% dell'amlodipina circolante si lega alle proteine plasmatiche nei pazienti ipertesi.

Biotrasformazione

L'amlodipina è estensivamente (circa 90%) metabolizzata dal fegato in metaboliti inattivi.

Eliminazione

L'eliminazione di amlodipina dal plasma è bifasica con emivita terminale di eliminazione di circa 35-50 ore. I livelli plasmatici allo stato stazionario sono raggiunti dopo 7 o 8 giorni di somministrazione consecutiva. Il 10% del composto originario e il 60% dei metaboliti vengono escreti nelle urine.

Dati su atorvastatina

Assorbimento

L'atorvastatina è assorbita rapidamente dopo somministrazione orale; le massime concentrazioni plasmatiche si verificano entro 1-2 ore. L'entità dell'assorbimento aumenta in proporzione alla dose di atorvastatina. La biodisponibilità assoluta di atorvastatina (tal quale) è circa il 12% e la disponibilità sistemica dell'attività inibente la HMG-CoA reduttasi è circa il 30%. La bassa disponibilità sistemica è attribuita alla clearance presistemica a livello della mucosa gastrointestinale e/o al metabolismo epatico di primo passaggio. Benché il cibo riduca velocità e quantità dell'assorbimento del 25% e del 9% rispettivamente, come evidenziato da C_{max} e AUC, la riduzione del colesterolo LDL è simile sia che atorvastatina venga somministrata con cibo che senza. La concentrazione plasmatica di atorvastatina è minore (di circa il 30% per C_{max} e AUC) dopo assunzione alla sera rispetto al mattino. Tuttavia la riduzione del colesterolo LDL è la stessa, indipendentemente dall'orario di assunzione.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione dell'atorvastatina è approssimativamente 381 l. L'atorvastatina è legata alle proteine plasmatiche per più del 95%.

Biotrasformazione

L'atorvastatina è estensivamente metabolizzata a derivati orto- e para-idrossilati e a vari prodotti di beta-ossidazione. *In vitro* l'inibizione della HMG-CoA reduttasi da parte dei metaboliti orto- e paraidrossilati è equivalente a quella dell'atorvastatina. Circa il 70% dell'attività inibitoria circolante a carico della HMG-CoA reduttasi è attribuita ai metaboliti attivi.

Eliminazione

L'atorvastatina ed i suoi metaboliti sono eliminati principalmente nella bile dopo metabolismo epatico e/o extraepatico. Tuttavia, non sembra che atorvastatina sia sottoposta a un significativo ricircolo enteroepatico. Nell'uomo, l'eliminazione plasmatica media di atorvastatina è di circa 14 ore, ma l'emivita dell'attività inibente la HMG-CoA reduttasi è approssimativamente di 20-30 ore per effetto dei metaboliti attivi. Meno del 2% della dose di atorvastatina viene recuperata nelle urine dopo somministrazione orale.

L'atorvastatina è un substrato dei trasportatori epatici, del polipeptide organico trasportatore di anioni 1B1 (OATP1B1) e del trasportatore 1B3 (OATP1B3). I metaboliti dell'atorvastatina sono substrati di OATP1B1. L'atorvastatina è anche identificata come substrato dei trasportatori di efflusso proteina di resistenza multifarmaco 1 (MDR1) e proteina di resistenza al cancro al seno (BCRP), che può limitare l'assorbimento intestinale e la clearance biliare dell'atorvastatina.

Dati su amlodipina e atorvastatina in popolazioni speciali

Anziani

Il tempo per raggiungere le concentrazioni di picco plasmatico di amlodipina è lo stesso negli anziani e nei soggetti giovani. La clearance dell'amlodipina può essere ridotta nei pazienti anziani con conseguente aumento dell'AUC e dell'emivita di eliminazione finale. Gli aumenti dell'AUC e dell'emivita di eliminazione nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia sono stati quelli previsti per i pazienti del gruppo di età studiato.

Le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina nell'anziano sano (età ≥ 65 anni) sono più elevate (approssimativamente 40% per C_{max} e 30% per AUC) di quelle del giovane adulto. I dati clinici suggeriscono un livello maggiore di abbassamento LDL a qualunque dose nella popolazione anziana rispetto ai giovani adulti (vedere paragrafo 4.4).

Pediatria

Non sono disponibili dati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica.

Sesso

Le concentrazioni di atorvastatina nella donna differiscono da quelle nell'uomo (circa il 20% più elevate per C_{max} e circa il 10% più basse per AUC). Queste differenze non sono apparse di alcun significato clinico, non avendo dato luogo a differenze clinicamente significative degli effetti sui lipidi tra uomini e donne.

Insufficienza renale

L'insufficienza renale non influenza significativamente la farmacocinetica dell'amlodipina. L'amlodipina non è dializzabile. Perciò i pazienti con insufficienza renale possono ricevere la dose iniziale raccomandata di amlodipina.

Negli studi con atorvastatina, l'insufficienza renale non influenza le concentrazioni plasmatiche né la riduzione del colesterolo LDL, perciò non è necessario l'aggiustamento della dose di atorvastatina in pazienti con disfunzione renale.

Insufficienza epatica

I pazienti con insufficienza epatica presentano una clearance ridotta di amlodipina che produce un aumento dell'AUC di circa il 40-60%. La risposta terapeutica all'amlodipina non è influenzata in pazienti con disfunzione epatica moderata o grave, ma l'esposizione al farmaco è notevolmente aumentata.

Le concentrazioni plasmatiche dell'atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi appaiono notevolmente aumentate (circa 16 volte la C_{max} e circa 11 volte la AUC) in pazienti con epatopatia alcolica cronica (Child-Pugh B).

Polimorfismo SLCO1B1

La ricaptazione epatica di tutti gli inibitori della HMG-CoA reduttasi inclusa atorvastatina coinvolge il trasportatore OATP1B1. Nei pazienti con polimorfismo SLCO1B1 sussiste il rischio di aumentata esposizione ad atorvastatina, che può condurre ad un aumento del rischio di rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.4). Il polimorfismo nel gene che codifica OATP1B1 (SLCO1B1 c.521CC) è associato ad una esposizione ad atorvastatina 2,4 volte più elevata (AUC) rispetto agli individui senza questa variante di genotipo (c. 521TT). In questi pazienti è possibile anche una captazione epatica geneticamente compromessa dell'atorvastatina. Le possibili conseguenze per l'efficacia sono sconosciute.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi non clinici sulla combinazione fissa di amlodipina e atorvastatina. I dati preclinici su amlodipina non rivelano particolari rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno. In studi di tossicologia riproduttiva con amlodipina, è stato osservato nei ratti un prolungamento della durata del parto e una più elevata mortalità perinatale.

L'atorvastatina non è risultata genotossica (*in vitro* e *in vivo*) né cancerogena nel ratto. In uno studio di 2 anni sui topi, l'incidenza dell'adenoma epatocellulare nei maschi e del carcinoma epatocellulare nelle femmine è aumentata alla massima dose impiegata, che risultava in un'esposizione sistemica di 6-11 volte superiore a quella più alta impiegata nell'uomo, basandosi sull'AUC (0-24). Da studi sugli animali c'è evidenza che gli inibitori della HMG-CoA reduttasi possano influenzare lo sviluppo degli embrioni o dei feti. Lo sviluppo della prole del ratto era ritardato e la sopravvivenza post-natale ridotta durante l'esposizione dei cuccioli a dosi di atorvastatina superiori a 20 mg/kg/giorno (esposizione clinica sistemica).

La concentrazione dell'atorvastatina e dei suoi metaboliti attivi nel latte di ratto era circa uguale a quella nel plasma dei cuccioli. L'atorvastatina non ha effetto sulla fertilità maschile o femminile a dosi fino a 175 e 225 mg/kg/giorno, rispettivamente, e non è teratogena.

Tossicità riproduttiva

Studi sulla riproduzione nei ratti e nei topi hanno mostrato parto ritardato, durata prolungata del travaglio e ridotta sopravvivenza dei cuccioli a dosi circa 50 volte superiori alla dose massima raccomandata nell'uomo espressa in mg/kg.

Compromissione della fertilità

Non ci sono stati effetti sulla fertilità dei ratti trattati con amlodipina (i maschi per 64 giorni e le femmine per 14 giorni prima dell'accoppiamento) a dosi fino a 10 mg/kg/die (8 volte* la dose massima raccomandata nell'uomo di 10 mg espressi in mg/m²). In un altro studio in cui i ratti maschi sono stati trattati con amlodipina besilato per 30 giorni ad una dose paragonabile alla dose per l'uomo espressa in mg/kg, sono stati rilevati riduzione plasmatica dell'ormone follicolo-stimolante e testosterone, nonché nella densità spermatica e nel numero di spermatozoi maturi e cellule di Sertoli.

Cancerogenesi, mutagenesi

Ratti e topi trattati con amlodipina nella dieta per due anni, a concentrazioni calcolate per fornire livelli di dose giornalieri di 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/die non hanno mostrato evidenza di cancerogenesi. La dose più elevata (per i topi, simile a, e per i ratti due volte* la dose massima raccomandata di 10 mg espressa in mg/m²,) era vicina alla dose massima tollerata per i topi, ma non per i ratti.

Gli studi di mutagenicità non hanno rivelato effetti farmaco-correlati sia a livelli dei geni che a livello dei cromosomi.

*Sulla base di un peso di 50 kg

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Calcio carbonato

Cellulosa microcristallina

Amido di mais pregelatinizzato

Croscarmellosa sodica
Idrossipropilcellulosa
Polisorbato 80
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento:

AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS 5 mg/10 mg
Opadry II white 85F18422:
Polivinil alcol
Titanio diossido (E171)
Polietilenglicole talco
Polietilenglicole
Talco

AMLODIPINA e ATORVASTATINA GENTIAN GENERICS 10 mg/10 mg
Opadry II blu 85F205038:
Polivinil Alcol
Titanio diossido (E171)
Polietilenglicole
Talco
Indigo carminio alluminio lacca (E132)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Al/Al

Confezioni:

30 compresse rivestite con film in blister

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gentian Generics Limited
5th Floor, Castle Chambers, 43 – Castle Street
Liverpool W1W7BL
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044753010 - " 5 MG/10 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 30 COMPRESSE IN BLISTER
AL/AL

044753022 - " 10MG/10MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM " 30 COMPRESSE IN BLISTER
AL/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco