

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Amlodipin/atorvastatin Lek 5 mg/10 mg filmsko obložene tablete
Amlodipin/atorvastatin Lek 10 mg/10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg amlodipina (v obliki besilata) in 10 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega trihidrata).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg amlodipina (v obliki besilata) in 10 mg atorvastatina (v obliki kalcijevega trihidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Amlodipin/atorvastatin Lek 5 mg/10 mg: okrogle, bikonveksne, modre filmsko obložene tablete

Amlodipin/atorvastatin Lek 10 mg/10 mg: ovalne, bikonveksne, bele ali skoraj bele filmsko obložene tablete

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Amlodipin/atorvastatin Lek je indicirano kot nadomestno zdravljenje pri bolnikih, katerih stanje je že ustrezno nadzorovano s sočasno uporabo amlodipina in atorvastatina v odmerkih, ki so enaki kot pri kombiniranem zdravilu za zdravljenje hipertenzije in/ali kronične stabilne angine pectoris in/ali Prinzmetalove angine pri odraslih bolnikih z eno izmed naslednjih sočasnih bolezni:

- primarna hiperholesterolemija (vključno z družinsko hiperholesterolemijo (heterozigotno obliko) ali kombinirano (mešano) hiperlipidemijo (ki ustreza tipoma IIa in IIb po Fredricksonovi razvrstitvi);
- homozigotna družinska hiperholesterolemija;
- preprečevanje kardiovaskularnih dogodkov pri bolnikih, za katere je ocenjeno, da pri njih obstaja veliko tveganje za prvi kardiovaskularni dogodek (glejte poglavje 5.1), kot dodatek k obvladovanju drugih dejavnikov tveganja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Amlodipin/atorvastatin Lek ni primerno za začetno zdravljenje. Odmerek zdravila Amlodipin/atorvastatin Lek je treba določiti s titracijo posamičnih učinkovin, skladno z odmerjanjem in načinom uporabe amlodipina in atorvastatina.

Če je to ustrezno glede na rezultate titracije odmerka, je priporočeni odmerek ena tableta.

Če je prilagoditev katere koli izmed učinkovin v kombiniranem zdravilu upravičena zaradi katerega koli razloga (npr. nediagnosticiranih sočasnih bolezni, interakcij itd.), je treba zdravljenje pri bolnikih začeti s posamičnima učinkovinama, da se znova določijo odmerki. Po ugotovitvi stabilne ravni odmerka se lahko razmisli o ponovni uvedbi uporabe kombiniranega zdravila.

Zdravilo Amlodipin/atorvastatin Lek se lahko uporablja samostojno ali v kombinaciji z antihipertenzivnimi zdravili, ne sme pa se ga jemati v kombinaciji z drugim zaviralcem kalcijevih kanalčkov ali drugim statinom.

Starejši

Pri bolnikih, starejših od 70 let, ki uporabljajo priporočene odmerke, sta učinkovitost in varnost podobni kot pri splošni populaciji. Pri povečanju odmerka amlodipina je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Amlodipin/atorvastatin Lek pri otrocih in mladostnikih ni priporočljiva.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z jetrno okvaro je treba atorvastatin uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Atorvastatin je kontraindiciran pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro priporočila za odmerjanje niso določena; zato je pri izbiri odmerka potrebna previdnost, odmerjanje pa je treba začeti z odmerki s spodnje meje odmernega območja (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Farmakokinetike amlodipina pri hudi jetrni okvari niso raziskovali. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je treba amlodipin začeti z najmanjšim odmerkom in ga titrirati počasi. Da bi ugotovili optimalni začetni odmerek in vzdrževalni odmerek pri bolnikih z jetrno okvaro, je treba pri vsakem posameznem bolniku titrirati ločena zdravila, ki vsebujejo amlodipin in atorvastatin.

Ledvična okvara

Spremembe koncentracije amlodipina v plazmi niso v povezavi s stopnjo ledvične okvare. Ledvična bolezen nima vpliva na koncentracije atorvastatina v plazmi ali njegove učinke na lipide. Prilagoditev odmerka torej ni potrebna (glejte poglavje 4.4). Amlodipin se ne izloča z dializo.

Način uporabe

Zdravilo Amlodipin/atorvastatin Lek je namenjeno za peroralno uporabo. Zdravilo Amlodipin/atorvastatin Lek se lahko jemlje ob kateri koli uri, s hrano ali brez nje.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Pri bolnikih, ki sočasno z atorvastatinom jemljejo elbasvir in grazoprevir (protivirusni učinkovini za zdravljenje hepatitisa C), ali letermovir za profilakso pred okužbo s citomegalovirusom, odmerek atorvastatina ne sme presegati 20 mg/dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Uporaba atorvastatina ni priporočljiva pri bolnikih, ki jemljejo letermovir sočasno s ciklosporinom (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Če se zdravilo uporablja skupaj s ciklosporinom, odmerek atorvastatina ne sme presegati 10 mg (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini, dihidropiridine ali statine, ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- huda hipotenzija;

- šok (vključno s kardiogenim šokom);
- obstrukcija iztočnega dela levega prekata (npr. visokostopenjska aortna stenoza);
- hemodinamično nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu;
- aktivna jetrna bolezen ali nepojasnjeno dolgotrajno zvišanje serumskih transaminaz, ki presegajo 3-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti (glejte poglavje 4.4);
- nosečnost, dojenje in rodna doba pri ženskah, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcijske zaščite (glejte poglavje 4.6);
- zdravljenje z glekaprevirjem/pibrentasvirjem, protivirusnim zdravilom za zdravljenje hepatitisa C.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipertenzivna kriza

Varnost in učinkovitost amlodipina pri hipertenzivni krizi nista bili dokazani.

Srčno popuščanje

Bolnike s srčnim popuščanjem je treba zdraviti previdno. V dolgotrajni, s placebom nadzorovani študiji pri bolnikih s hudim srčnim popuščanjem (razred III in IV po NYHA), so poročali o večji pogostnosti pojavljanja pljučnega edema v skupini, ki je prejela amlodipin, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (glejte poglavje 5.1). Zaviralce kalcijevih kanalčkov, vključno z amlodipinom, je treba pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem uporabljati previdno, ker lahko povečajo tveganje za nadaljnje kardiovaskularne zaplete in umrljivost.

Bolniki z jetrno okvaro

Jetrne teste je treba opraviti pred začetkom zdravljenja z atorvastatinom in jih nato izvajati periodično med zdravljenjem. Pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Amlodipin/atorvastatin Lek pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na poškodbe jeter, je treba opraviti jetrne teste. Bolnike, pri katerih se pojavijo zvišane vrednosti transaminaz, je treba spremljati, dokler nepravilnost(i) ne izgine(jo). Če zvišanje transaminaz, ki presega 3-kratno zgornjo mejo normalne vrednosti (ZMN), traja dalj časa, je priporočljivo zdravljenje z zdravilom Amlodipin/atorvastatin Lek prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z jetrno okvaro je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje; priporočila za odmerjanje niso bila izoblikovana. Amlodipin je torej treba začeti z odmerki s spodnje meje odmernega območja, na začetku zdravljenja in pri povečevanju odmerka pa je potrebna previdnost. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro bo morda potrebno počasno titriranje odmerka in pozorno spremljanje.

Zdravilo Amlodipin/atorvastatin Lek je treba pri bolnikih, ki zaužijejo velike količine alkohola in/ali imajo bolezen jeter v anamnezi, uporabljati previdno.

Učinki na skeletne mišice

Tako kot drugi zaviralci reduktaze HMG-CoA, lahko tudi atorvastatin v redkih primerih prizadene skeletne mišice ter povzroči mialgijo, miozitis in miopatijo, ki lahko napreduje v rabdomiolizo, potencialno smrtno nevarno bolezen, za katero je značilno izrazito zvišanje vrednosti kreatin-kinaze (CK) (> 10-kratna ZMN), mioglobinemijo in mioglobinurijo, kar lahko povzroči ledvično odpoved. Spremljanje CK je priporočljivo pred začetkom zdravljenja s katerim koli statinom in med zdravljenjem s statinom pri bolnikih z dejavniki tveganja za rabdomiolizo in pri bolnikih s simptomi na mišicah (glejte spodaj).

Med zdravljenjem z nekaterimi statini, vključno z atorvastatinom, oziroma po njem so zelo redko poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči miopatiji (IMNM). Klinična znaka IMNM sta trdovratna oslabelost proksimalnih mišic in povišana vrednost serumske kreatin-kinaze, ki kljub ukinitvi zdravljenja s statini ne izzvenita.

Pred zdravljenjem

Zdravilo Amlodipin/atorvastatin Lek je treba previdno predpisati bolnikom, ki imajo predispozicijske dejavnike za rabdomiolizo.

Vrednost kreatin-kinaze (CK) je treba pred začetkom zdravljenja s statini izmeriti v primeru:

- ledvične okvare,
- hipotiroidizma,
- osebne ali družinske anamneze prirojenih bolezni mišic,
- anamneze toksičnih učinkov na mišice med predhodno uporabo statina ali fibrata,
- bolezni jeter v anamnezi in/ali v primeru prekomernega uživanja alkohola,
- pri starejših (starost > 70 let) je treba potrebo po takšnem merjenju oceniti glede na prisotnost drugih predispozicijskih dejavnikov za rabdomiolizo,
- okoliščin, ko se lahko pojavi povečana plazemska koncentracija, kot so interakcije (glejte poglavje 4.5), in pri posebnih populacijah, vključno z genetskimi podpopulacijami (glejte poglavje 5.2).

V takšnih okoliščinah je treba tveganje zdravljenja pretehtati glede na možne koristi, priporočljivo pa je tudi klinično spremljanje. Če je izhodiščna vrednost CK velika (> 5-kratna ZMN), se zdravljenje ne sme začeti.

Merjenje kreatin-kinaze (CK)

Kreatin-kinaze (CK) se ne sme meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za povišanje CK, ker je tolmačenje vrednosti v takšnem primeru težavno. Če je izhodiščna vrednost CK zelo velika (> 5-kratna ZMN), je treba CK za potrditev izvida ponovno izmeriti čez 5 do 7 dni.

Med zdravljenjem

- Bolnikom je treba naročiti, da morajo zdravnika takoj obvestiti o bolečinah v mišicah, krčih v mišicah ali šibkosti mišic, zlasti če jih spremlja splošno slabo počutje ali zvišana telesna temperatura.
- Če se takšni simptomi pojavijo, medtem ko bolnik prejema zdravilo, je treba izmeriti CK. Če so vrednosti zelo zvišane (> 5-kratna ZNM), je treba zdravljenje prekiniti.
- Če so mišični simptomi izraziti in povzročajo težave v vsakodnevem življenju, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja, tudi če je vrednost CK \geq 5-kratna ZMN.
- Če simptomi izzvenijo in se vrednost CK povrne v normalno stanje, se lahko znova uvede zdravljenje z zdravilom Amlodipin/atorvastatin Lek v najmanjšem odmerku in ob natančnem nadzoru.
- Če se pojavi klinično pomembno zvišanje vrednosti CK (> 10-kratna ZNM), če je diagnosticirana rabdomioliza, ali če obstaja sum nanjo, je treba uporabo zdravila Amlodipin/atorvastatin Lek prekiniti.
- Med zdravljenjem z nekaterimi statini oziroma po njem so zelo redko poročali o imunsko posredovani nekrotizirajoči mioopatiji (IMNM). Klinična znaka IMNM sta trdovratna oslabelost proksimalnih mišic in povišana vrednost serumske kreatin-kinaze, ki kljub ukinitvi zdravljenja s statini ne izzvenita.

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili

Tako kot pri drugih zdravilih iz skupine statinov, se tveganje za rabdomiolizo poveča, če je zdravilo Amlodipin/atorvastatin Lek uporabljeno sočasno z določenimi zdravili, ki lahko povečajo koncentracijo atorvastatina v plazmi, kakršna so močni zaviralci encima CYP3A4 ali prenašalnih beljakovin (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itraconazol, posakonazol in zaviralci proteaze HIV, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem, tipranavirjem/ritonavirjem itd). Tveganje za mioopatijo lahko poveča tudi sočasna uporaba gemfibrozila in drugih fibratov, eritromicina, niacina, protivirusnih zdravil proti hepatitisu C (boceprevir, telaprevir, elbasvir in grazoprevir), ezetimiba ali kolhicina. Če je mogoče, je treba namesto o zdravljenju s temi zdravili razmisliti o drugih zdravilih (pri katerih ni medsebojnih delovanj).

Če je sočasna uporaba teh zdravil z atorvastatinom nujna, je treba natančno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja. Kadar bolniki prejemajo zdravila, ki povečujejo koncentracijo atorvastatina v plazmi, se priporoča manjši največji odmerek atorvastatina. Poleg tega je treba pri močnih zaviralcih encima CYP3A4 razmisliti o manjšem začetnem odmerku atorvastatina, priporočljivo pa je tudi ustrezno klinično spremljanje bolnikov (glejte poglavje 4.5).

Atorvastatin se ne sme dajati skupaj s fusidno kislino za sistemsko uporabo ali manj kot 7 dni od prenehanja zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, pri katerih zdravnik meni, da je sistemsko uporaba fusidne kisline nujna, je treba v času trajanja zdravljenja s fusidno kislino zdravljenje s statini prekiniti. Pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo fusidne kisline in statinov, so poročali o rabdomiolizi (vključno s smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba svetovati, da takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo simptomi mišične oslabelosti, bolečine v mišicah, ali občutljivosti mišic.

Zdravljenje s statini se lahko znova začne sedem dni po zadnjem odmerku fusidne kisline.

V izjemnih okoliščinah, kadar je potrebno dolgotrajno sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, npr. pri zdravljenju hudih okužb, je treba potrebo po sočasni uporabi zdravila Amlodipin/atorvastatin Lek in fusidne kisline pretehtati pri vsakem primeru posebej, zdravljenje pa izvajati pod strogim zdravniškim nadzorom.

Intersticijska bolezen pljuč

Med uporabo nekaterih statinov so bili opisani izjemni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8). Med značilnimi znaki, ki se lahko pojavijo, so dispneja, neproduktiven kašelj in poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, zmanjšanje telesne mase in zvišana telesna temperatura). Če obstaja sum na intersticijsko bolezen pljuč, je treba ukiniti zdravljenje s statinom.

Sladkorna bolezen

Nekateri dokazi kažejo na to, da statini kot skupina zdravil povečajo koncentracijo glukoze v krvi in pri nekaterih bolnikih z visokim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni v prihodnosti povzročijo tako stopnjo hiperglikemije, da je pri njih potrebno enako formalno zdravljenje kot pri sladkorni bolezni. Vendar to tveganje ni razlog za prenehanje zdravljenja s statini, saj zmanjšanje vaskularnega tveganja pri uporabi statinov odtehta omenjeno tveganje. Pri bolnikih s tveganjem (vrednost glukoze na tešče 5,6 do 6,9 mmol/l, ITM > 30 kg/m², povečana koncentracija trigliceridov, hipertenzija) je potrebno klinično in biokemično spremljanje v skladu z nacionalnimi smernicami.

Zdravilo Amlodipin/atorvastatin Lek vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interakcije, povezane s kombiniranim zdravilom

Podatki študije o medsebojnem delovanju zdravil, v kateri so pri zdravih preiskovancih proučevali 10 mg amlodipina in 80 mg atorvastatina, kažejo, da se farmakokinetika amlodipina med sočasno uporabo teh dveh zdravil ne spremeni. Učinka amlodipina na C_{max} atorvastatina niso ugotovili, AUC atorvastatina pa se je v prisotnosti amlodipina povečala za 18 % (IZ 90 % [109–127 %]).

Študije medsebojnega delovanja med fiksno kombinacijo amlodipina in atorvastatina ter drugimi zdravili niso bile izvedene, opravljene pa so bile študije z amlodipinom in atorvastatinom posamezno, kot je opisano spodaj:

Interakcije, povezane z amlodipinom

Vplivi amlodipina na druga zdravila

Zaviralci mehanistične tarče rapamicina (mTOR)

Zaviralci mTOR, kot so sirolimus, temsirolimus in everolimus, so substrati CYP3A. Amlodipin je šibek zaviralec CYP3A. Ob sočasni uporabi zaviralcev mTOR lahko amlodipin poveča izpostavljenost zaviralcem mTOR.

Zaviralci encima CYP3A4

Sočasna uporaba amlodipina z močnimi ali zmernimi zaviralci encima CYP3A4 (zaviralci proteaze, azolski antimikotiki, makrolidi, kot sta eritromicin ali klaritromicin, verapamil ali diltiazem) lahko povzroči pomembno povečanje izpostavljenosti amlodipinu. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagoditev odmerka.

Induktorji encima CYP3A4

Ob sočasnem dajanju znanih induktorjev encima CYP3A4 se plazemska koncentracija amlodipina lahko spreminja. Zato je med zdravljenjem in po sočasnem zdravljenju, zlasti z močnimi induktorji encima CYP3A4 (npr. rifampicin, šentjanževka), treba spremljati krvni tlak in razmisliti o prilagoditvi odmerka.

Sočasna uporaba amlodipina in grenivke ali grenivkinega soka ni priporočljiva, saj se pri nekaterih bolnikih lahko poveča biološka uporabnost in s tem okrepi učinek na znižanje krvnega tlaka.

Dantrolen (infuzija)

Po dajanju verapamila in intravenske infuzije dantrolena so pri živalih opazili ventrikularno fibrilacijo in srčnožilni kolaps s smrtnim izidom, v povezavi s hiperkaliemijo. Zaradi nevarnosti pojava hiperkaliemije se je priporočljivo izogibati sočasni uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so dovzetni za maligno hipertermijo in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Vplivi amlodipina na druga zdravila

Učinki amlodipina na znižanje krvnega tlaka prispevajo k učinkom drugih antihipertenzivov na znižanje krvnega tlaka.

Takrolimus

Obstaja tveganje za zvišanje ravni takrolimusa v krvi ob sočasni uporabi amlodipina, vendar farmakokinetični mehanizem tega medsebojnega delovanja ni popolnoma jasen. Ob uporabi amlodipina pri bolnikih, ki se zdravijo s takrolimusom, je treba, v izogib toksičnim učinkom takrolimusa, spremljati njegovo raven v krvi in po potrebi prilagoditi njegov odmerek.

Ciklosporin

Študij medsebojnega delovanja s ciklosporinom in amlodipinom pri zdravih prostovoljcih ali drugih populacijah niso izvedli, razen pri bolnikih z ledvičnim presadkom, pri katerih so opazili spremenljiva povečanja najnižje koncentracije ciklosporina (za povprečno 0 % - 40 %). Pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki prejemajo amlodipin, je treba razmisliti o spremljanju ravni ciklosporina in zmanjšanju odmerka ciklosporina, če je to potrebno.

Simvastatin

Sočasna uporaba večkratnih odmerkov 10 mg amlodipina z 80 mg simvastatina je povzročila 77-odstotno povečanje izpostavljenosti simvastatinu v primerjavi s samim simvastatinom. Pri bolnikih, ki jemljejo amlodipin, je potrebno zmanjšati odmerek simvastatina na 20 mg na dan.

V kliničnih študijah medsebojnega delovanja amlodipin ni vplival na farmakokinetiko atorvastatina, digoksina ali varfarina.

Interakcije, povezane z atorvastatinom

Številni mehanizmi lahko prispevajo k potencialnim interakcijam z zaviralci HMG Co-A reduktaze. Zdravila ali zeliščni pripravki, ki zavirajo določene encime (npr. CYP3A4) in/ali poti preko prenašalcev (npr. OATP1B), lahko povečajo koncentracijo atorvastatina v plazmi in lahko privedejo do povečanega tveganja za miopatijo/rabdomiolizo.

Pri predpisovanju preglejte informacije o vseh sočasno uporabljenih zdravilih, da pridobite nadaljnje informacije o njihovih morebitnih interakcijah z atorvastatinom in/ali morebitnih spremembah encimov ali prenašalcev ter o možnih prilagoditvah odmerkov in režimov.

Učinek sočasno uporabljenih zdravil na atorvastatin

Atorvastatin se presnavlja preko citokroma P450 3A4 (CYP3A4) in je substrat za jetrne prenašalce, organski anionski prenašalni polipeptid 1B1 (OATP1B1 – *organic anion-transporting polypeptide 1B1*) in 1B3 (OATP1B3). Presnovki atorvastatina so substrati za OATP1B1. Ugotovili so tudi, da je atorvastatin substrat za beljakovino odpornosti proti več zdravilom 1 (MDR1 – *multi-drug resistance protein 1*) in beljakovino odpornosti pri raku dojke (BCRP – *breast cancer resistance protein*), kar lahko omejuje črevesno absorpcijo atorvastatina in njegovo izločanje z žolčem (poglavje 5.2). Sočasna uporaba z zaviralci CYP3A4 ali zaviralci prenašalnih beljakovin lahko povzroči povečano koncentracijo atorvastatina v plazmi in povečano tveganje za miopatijo. Tveganje se lahko poveča tudi ob sočasni uporabi atorvastatina in drugih zdravil, ki lahko povzročijo miopatijo, kot so fibrati in ezetimib (glejte poglavje 4.4).

Zaviralci CYP3A4

Ugotovili so, da močni zaviralci CYP3A4 vodijo do opazno povečane koncentracije atorvastatina (za natančnejše informacije glejte preglednico 1 spodaj). Sočasni uporabi z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ciklosporin, telitromicin, klaritromicin, delavirdin, stiripentol, ketokonazol, vorikonazol, itrakonazol, posakonazol, nekatera protivirusna zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju HCV (npr. elbasvir/grazoprevir), in zaviralci proteaze HIV, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem itd.) se je treba, če je mogoče, izogniti. V primerih, ko se sočasni uporabi teh zdravil z atorvastatinom ne moremo izogniti, je treba uporabiti manjši začetni in manjši največji odmerek atorvastatina. Priporočljivo je, da takšne bolnike ustrezno klinično spremljamo (glejte preglednico 1).

Zmerni zaviralci CYP3A4 (npr. eritromicin, diltiazem, verapamil in flukonazol) lahko povečajo plazemsko koncentracijo atorvastatina (glejte preglednico 1). Ob sočasni uporabi eritromicina in statinov so opazili povečano tveganje za pojav miopatije. Študij medsebojnega delovanja, s katerimi bi ocenili učinke amiodarona ali verapamila na atorvastatin, niso opravili. Znano je, da sta amiodaron in verapamil zaviralca CYP3A4 in njuna sočasna uporaba z atorvastatinom lahko povzroči povečano izpostavljenost atorvastatinu. Zaradi tega je ob sočasni uporabi zmernih zaviralcev CYP3A4 treba razmisliti o manjšem največjem odmerku atorvastatina, priporoča pa se tudi ustrezno klinično spremljanje bolnikov. Po uvedbi zdravljenja ali ob prilagajanju odmerka zaviralca se priporoča ustrezno klinično spremljanje bolnikov.

Zaviralci proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP – Breast Cancer Resistance Protein) Sočasna uporaba zdravil, ki so zaviralci BCRP (npr. elbasvir in grazoprevir) lahko povzroči zvišanje koncentracij atorvastatina v plazmi in tveganje za miopatijo; zato je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka atorvastatina glede na predpisani odmerek. Sočasna uporaba elbasvirja in grazoprevirja z atorvastatinom poveča koncentracije atorvastatina v plazmi 1,9-krat (glejte preglednico 1); zato odmerek zdravila Amlodipin/atorvastatin Lek pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir, ne sme preseči 10/20 mg na dan (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba atorvastatina z induktorji citokroma P450 3A (npr. efavirenz, rifampicin, šentjanževka) lahko v različni meri zmanjša koncentracijo atorvastatina v plazmi. Zaradi dvojnega mehanizma medsebojnega delovanja z rifampicinom (indukcija citokroma P450 3A in zaviranje jetrnega privzemnega prenašalca OATP1B1) je atorvastatin in rifampicin priporočljivo uporabiti hkrati, saj je uporaba atorvastatina po predhodni uporabi rifampicina povezana z bistvenim zmanjšanjem koncentracije atorvastatina v plazmi. Učinek rifampicina na koncentracijo atorvastatina v hepatocitih ni znan, zato je treba ob sočasni uporabi učinkovitost zdravljenja pri bolnikih pozorno spremljati.

Zaviralci prenašalcev

Zaviralci prenašalnih beljakovin (npr. ciklosporin) lahko povečajo sistemsko izpostavljenost atorvastatinu (glejte preglednico 1). Učinek zaviranja jetrnih privzemnih prenašalcev na koncentracijo atorvastatina v hepatocitih ni znan. Če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, je treba zmanjšati odmerek in klinično spremljati učinkovitost (glejte preglednico 1).

Gemfibrozil/fibrati

Uporaba fibratov samih je občasno povezana s hudimi težavami z mišicami, vključno z rabdomiolizo. Sočasna uporaba fibratov z atorvastatinom lahko zveča tveganje za nastanek teh težav. Če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, je treba uporabiti najmanjši možni odmerek atorvastatina, ki še zagotavlja terapevtski cilj, in ustrezno spremljati bolnike (glejte poglavje 4.4).

Ezetimib

Uporaba ezetimiba samega je povezana s hudimi težavami z mišicami, vključno z rabdomiolizo. Zato se lahko med sočasno uporabo ezetimiba in atorvastatina poveča tveganje za nastanek teh težav. Priporočljivo je ustrezno klinično spremljanje takih bolnikov.

Holestipol

Če so holestipol uporabili sočasno z atorvastatinom, so bile koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov manjše (za približno 25 %). Vendar pa je bil učinek na lipide večji, če sta bila atorvastatin in holestipol uporabljena skupaj, kot če je bilo vsako zdravilo uporabljeno posebej.

Fusidna kislina

Pri sočasni uporabi fusidne kisline za sistemsko uporabo in statinov je lahko povečano tveganje za pojav miopatije, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem tega medsebojnega delovanja (ali gre za farmakodinamično ali farmakokinetično interakcijo, ali obe) še ni znan. Pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo, so poročali o rabdomiolizi (vključno s smrtnimi primeri).

Če je sistemsko zdravljenje s fusidno kislino nujno, je treba v času trajanja zdravljenja s fusidno kislino zdravljenje s statini prekiniti. Glejte tudi poglavje 4.4.

Kolhicin

Čeprav študij medsebojnega delovanja atorvastatina in kolhicina niso bile izvedene, so pri sočasni uporabi atorvastatina in kolhicina poročali o primerih miopatije. Ob sočasni uporabi atorvastatina in kolhicina je potrebna previdnost.

Boceprevir

Pri sočasni uporabi z boceprevirjem se je izpostavljenost atorvastatinu povečala. Kadar je potrebna sočasna uporaba z zdravilom Amlodipin/atorvastatin Lek, je treba razmisliti o uvedbi zdravljenja z najmanjšim možnim odmerkom zdravila Amlodipin/atorvastatin Lek in titraciji do želenega kliničnega učinka, ob hkratnem spremljanju zaradi varnosti. Pri tem dnevni odmerek ne sme preseči 10/20 mg. Pri bolnikih, ki trenutno jemljejo zdravilo Amlodipin/atorvastatin Lek, odmerek zdravila Amlodipin/atorvastatin Lek med sočasno uporabo boceprevirja ne sme preseči 10/20 mg na dan.

Učinek atorvastatina na sočasno uporabljena zdravila

Digoksin

Med sočasno uporabo večkratnih odmerkov digoksina in 10 mg atorvastatina se je koncentracija digoksina v stanju dinamičnega ravnovesja rahlo povečala. Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno spremljati.

Peroralni kontraceptivi

Sočasna uporaba atorvastatina s peroralnimi kontraceptivi je zvečala koncentracijo noretindrona in etinilestradiola v plazmi.

Varfarin

V klinični študiji so bolniki poleg kronične terapije z varfarinom sočasno prejeli atorvastatin v odmerku 80 mg na dan, kar je povzročilo majhno skrajšanje protrombinskega časa (približno 1,7 sekund) v prvih 4 dneh jemanja; protrombinski čas se je povrnil v normalno stanje v 15 dneh uporabe atorvastatina. Kljub temu, da so poročali le o zelo redkih primerih klinično pomembnega medsebojnega delovanja z antikoagulantmi, je treba pri bolnikih, ki prejema kumarinske antikoagulate, pred pričetkom in med samim zdravljenjem z atorvastatinom dovolj pogosto določiti protrombinski čas, da zagotovimo, da ne prihaja do pomembnih sprememb protrombinskega časa. Ko zabeležimo stabilen protrombinski čas, ga lahko spremljamo v razmikih, ki jih po navadi priporočajo za bolnike, ki prejema kumarinske antikoagulate. Če se odmerek atorvastatina spremeni ali se zdravljenje z atorvastatinom prekine, je treba postopek ponoviti. Pri bolnikih, ki niso prejeli antikoagulantov, zdravljenje z atorvastatinom ni bilo povezano s krvavitvami ali s spremembami protrombinskega časa.

Zaviralci prenašalcev

Zaviralci prenašalnih beljakovin (npr. ciklosporin, letermovir) lahko povečajo sistemsko izpostavljenost atorvastatinu (glejte preglednico 1). Učinek zaviranja jetrnih privzemnih prenašalcev na koncentracijo atorvastatina v hepatocitih ni znan. Če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, je priporočljivo zmanjšati odmerek in klinično spremljati učinkovitost (glejte preglednico 1).

Uporaba atorvastatina ni priporočljiva pri bolnikih, ki jemljejo letermovir sočasno s ciklosporinom (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 1: Učinek sočasno uporabljenih zdravil na farmakokinetiko atorvastatina

Sočasno uporabljano zdravilo in režim odmerjanja	Atorvastatin		
	Odmerek (mg)	Sprememba AUC ^{&}	Klinično priporočilo [#]
tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 8 dni (dnevi 14 do 21)	40 mg na 1. dan, 10 mg na 20. dan	↑ 9,4-kratno	V primerih, ko je sočasna uporaba z atorvastatinom nujna, ne prekoračite odmerka 10 mg atorvastatina na dan. Priporočljivo je klinično spremljanje bolnikov.
telaprevir 750 mg vsakih 8 h, 10 dni	20 mg, SD	↑ 7,9-kratno	
ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stabilen odmerek	10 mg OD, 28 dni	↑ 8,7-kratno	
glekaprevir 400 mg OD/pibrentasvir 120 mg OD, 7 dni	10 mg OD, 7 dni	↑ 8,3-kratno	Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo glekaprevir ali pibrentasvir, je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
lopinavir 400 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 14 dni	20 mg OD, 4 dni	↑ 5,9-kratno	V primerih, ko je sočasna uporaba z atorvastatinom nujna, je priporočljivo uporabiti manjše

klaritromicin 500 mg BID, 9 dni	80 mg OD, 8 dni	↑ 4,4- kratno	vzdrževalne odmerke atorvastatina. Pri odmerkih atorvastatina, ki presegajo 20 mg, je priporočljivo klinično spremljanje bolnikov.
sakvinavir 400 mg BID/ritonavir (300 mg BID od 5–7 dne, 8. dan povečan na 400 mg BID), dnevi 4–18, 30 min po odmerjanju atorvastatina	40 mg OD, 4 dni	↑ 3,9- kratno	V primerih, ko je sočasna uporaba z atorvastatinom nujna, je priporočljivo uporabiti manjše vzdrževalne odmerke atorvastatina. Pri odmerkih atorvastatina, ki presegajo 40 mg, je priporočljivo klinično spremljanje bolnikov.
darunavir 300 mg BID/ ritonavir 100 mg BID, 9 dni	10 mg OD, 4 dni	↑ 3,3- kratno	
itakonazol 200 mg OD, 4 dni	40 mg SD	↑ 3,3- kratno	
fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dni	10 mg OD, 4 dni	↑ 2,5- kratno	
fosamprenavir 1400 mg BID, 14 dni	10 mg OD, 4 dni	↑ 2,3- kratno	
nelfinavir 1250 mg BID, 14 dni	10 mg OD, 28 dni	↑ 1,7- kratno [^]	Ni posebnih priporočil.
grenivkin sok, 240 ml OD*	40 mg, SD	↑ 37 %	Sočasno uživanje velikih količin grenivkinega soka in atorvastatina ni priporočljivo.
diltiazem 240 mg OD, 28 dni	40 mg, SD	↑ 51 %	Po uvedbi ali po prilagajanju odmerka diltiazema je priporočljivo ustrezno klinično spremljanje bolnikov.
eritromicin 500 mg QID, 7 dni	10 mg, SD	↑ 33 % [^]	Priporočena sta uporaba manjšega največjega odmerka in klinično spremljanje bolnikov.
cimetidin 300 mg QID, 2 tedna	10 mg OD, 2 tedna	↓ manj kot 1 % [^]	Ni posebnih priporočil.
holestipol 10 g BID, 24 tednov	40 mg OD, 8 tednov	0,74**	Ni posebnih priporočil.
antacidna suspenzija magnezijevih in aluminijevih hidroksidov, 30 ml QID, 2 tedna	10 mg OD, 4 tedne	↓ 35 % [^]	Ni posebnih priporočil.
efavirenz 600 mg OD, 14 dni	10 mg, 3 dni	↓ 41 %	Ni posebnih priporočil.
rifampicin 600 mg OD, 7 dni (sočasno uporabljan)	40 mg SD	↑ 30 %	V primerih, ko se sočasni uporabi z atorvastatinom ni mogoče izogniti, je priporočljiva sočasna uporaba rifampicina in atorvastatina ter klinično spremljanje.
rifampicin 600 mg OD, 5 dni (ločena odmerka)	40 mg SD	↓ 80 %	
gemfibrozil 600 mg BID, 7 dni	40 mg SD	↑ 35 %	Priporočena sta uporaba manjšega začetnega odmerka in klinično spremljanje bolnikov.
fenofibrat 160 mg OD, 7 dni	40 mg SD	↑ 3 %	Priporočena sta uporaba manjšega začetnega odmerka in

			klinično spremljanje bolnikov.
boceprevir 800 mg OD, 7 dni	40 mg SD	↑ 2,3-kratno	Priporočena sta uporaba manjšega začetnega odmerka in klinično spremljanje bolnikov. Med sočasno uporabo z boceprevirjem odmerki atorvastatina ne sme preseči 20 mg na dan.
elbasvir 50 mg OD/ grazoprevir 200 mg OD, 13 dni	10 mg SD	↑ 1,95-kratno	Odmerek atorvastatina pri sočasni uporabi z zdravili, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir, ne sme presegati dnevnega odmerka 20 mg.
letermovir 480 mg OD, 10 dni	20 mg SD	↑ 3,29 -kratno	Odmerek atorvastatina med sočasno uporabo z zdravili, ki vsebujejo letermovir, ne sme presegati dnevnega odmerka 20 mg.

& Podatki, podani kot x-kratna sprememba, predstavljajo enostavno razmerje med sočasno uporabo in uporabo samega atorvastatina (tj. 1-kratno = ni spremembe). Podatki, podani kot % spremembe, predstavljajo % razliko v primerjavi z uporabo samega atorvastatina (tj. 0 % = ni spremembe).

Glejte poglavji 4.4 in 4.5 za klinični pomen.

* Vsebuje eno ali več sestavin, ki zavirajo CYP3A4 in lahko povečajo plazemske koncentracije zdravil, ki jih presnavlja CYP3A4. Zaužitje enega 240 ml kozarca grenivkinega soka je zmanjšalo AUC aktivnega ortohidroksi presnovka za 20,4 %. Velike količine grenivkinega soka (več kot 1,2 l na dan, 5 dni) so zvečale AUC atorvastatina za 2,5-krat in AUC aktivnih presnovkov (atorvastatin in presnovki).

^ Skupna ekvivalentna aktivnost atorvastatina.

** Razmerje temelji na enkratnem vzorcu, vzetem 8-16 h po odmerjanju.

Povečanje je prikazano kot „↑“, zmanjšanje pa kot „↓“.

OD = enkrat na dan; SD = enkratni odmerek; BID = dvakrat na dan; TID = trikrat na dan; QID = štirikrat na dan

Preglednica 2: Učinek atorvastatina na farmakokinetiko zdravil, ki se uporabljajo sočasno

Atorvastatin in režim odmerjanja	Sočasno uporabljeno zdravilo		
	Zdravilo/odmerek (mg)	Razmerje AUC ^{&}	Klinično priporočilo
80 mg OD, 10 dni	digoksin 0,25 mg OD, 20 dni	1,15	Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno spremljati.
40 mg OD, 22 dni	peroralna kontracepcijska sredstva OD, 2 meseca - noretindron 1 mg - etinilestradiol 35 µg	1,28 1,19	Ni posebnih priporočil.
80 mg OD, 15 dni	* fenazon 600 mg, SD	1,03	Ni posebnih priporočil.
10 mg SD	tipranavir 500 mg BID/ritonavir 200 mg BID, 7 dni	1,08	Ni posebnih priporočil.
10 mg OD, 4 dni	fosamprenavir 1400 mg BID,	0,73	Ni posebnih priporočil.

	14 dni		
10 mg OD, 4 dni	fosamprenavir 700 mg BID/ritonavir 100 mg BID, 14 dni	0,99	Ni posebnih priporočil.

& Predstavlja razmerje med zdravljenji (sočasno uporabljeno zdravilo in atorvastatin v primerjavi s samim atorvastatinom).

* Sočasna uporaba večkratnih odmerkov atorvastatina in fenazona ima malo ali nič zaznavnih učinkov na očistek fenazona.

Povečanje je prikazano kot „↑“, zmanjšanje pa kot „↓“.

OD = enkrat na dan; SD = enkratni odmerek; BID = dvakrat na dan

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Amlodipin/atorvastatin Lek je med nosečnostjo in dojenjem kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati primerno kontracepcijsko zaščito (glejte poglavje 4.3).

Nosečnost

Varnost atorvastatina in amlodipina pri nosečnicah ni ugotovljena.

V študijah pri živalih so opazili škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja pri velikih odmerkih (glejte poglavje 5.3).

Atorvastatin je med nosečnostjo kontraindiciran (glejte poglavje 4.3). Na nosečnicah niso opravili nadzorovanih kliničnih preizkušanj z atorvastatinom. Poročali so o redkih primerih prirojenih hib po intrauterini izpostavljenosti zaviralcem reduktaze HMG-CoA. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravljenje nosečnice z atorvastatinom lahko zmanjša fetalno koncentracijo mevalonata, ki je prekursor v biosintezi holesterola. Ateroskleroza je kroničen proces in običajno ima prenehanje zdravljenja s hipolipemičnimi zdravili med nosečnostjo malo vpliva na dolgoročno tveganje za pojav primarne hiperholesterolemije.

Nosečnice, ženske, ki poskušajo zanositi, ali ženske, ki sumijo, da so noseče, iz omenjenih razlogov zdravila Amlodipin/atorvastatin Lek ne smejo uporabljati. Zdravljenje z zdravilom

Amlodipin/atorvastatin Lek je treba prekiniti med obdobjem nosečnosti oziroma do takrat, ko je ugotovljeno, da ženska ni noseča (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Amlodipin se izloča v materino mleko. Ocenjujejo, da je delež materinega odmerka, ki ga prejme otrok, v interkvartilnem razponu 3–7 %, najvišji delež pa je 15 %. Učinek amlodipine na dojene otroke ni znan.

Ni znano, ali se atorvastatin ali njegovi presnovki izločajo v mleko pri človeku. Pri podganah je bila koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi podobna kot v mleku (glejte poglavje 5.3). Ženske, ki jemljejo zdravilo Amlodipin/atorvastatin Lek, zaradi možnosti pojava resnih neželenih učinkov ne smejo dojeti svojih dojenčkov (glejte poglavje 4.3). Atorvastatin je med dojenjem kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

V študijah na živalih atorvastatin ni imel vpliva na plodnost samcev ali samic (glejte poglavje 5.3). Pri nekaterih bolnikih, ki so jih zdravili z zaviralci kalcijevih kanalčkov, so poročali o reverzibilnih biokemijskih spremembah v glavi semenčice. Klinični podatki o možnem učinku amlodipina na

plodnost so nezadostni. V eni študiji pri podganah so ugotovili neželene učinke na plodnost pri samcih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Izvedena ni bila nobena študija, ki bi ugotavljala vpliv fiksne kombinacije amlodipina in atorvastatina na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Vendar je treba glede na farmakodinamične lastnosti amlodipina v zdravilu Amlodipin/atorvastatin Lek pri vožnji ali upravljanju strojev upoštevati možnost pojava omotice, glavobola, utrujenosti ali navzee (glejte poglavje 4.8).

Atorvastatin ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki so jih opazili pri samostojni uporabi atorvastatina ali amlodipina so lahko tudi neželeni učinki zdravila Amlodipin/atorvastatin Lek.

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali med zdravljenjem z amlodipinom, so somnolenca, omotica, glavobol, palpitacije, vročinski oblivi, bolečine v trebuhu, navzea, otekanje gležnjev, edem in utrujenost.

V zbirki podatkov s placebom nadzorovanega kliničnega preskušanja atorvastatina pri 16.066 bolnikih (8.755 jih je prejelo atorvastatin, 7.311 pa placebo), ki so bili v povprečju zdravljeni 53 tednov, je zdravljenje zaradi neželenih učinkov prekinilo 5,2 % bolnikov, ki so prejeli atorvastatin, v primerjavi s 4 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Spodnja preglednica prikazuje profil neželenih učinkov atorvastatina in amlodipina na podlagi podatkov iz kliničnih študij in obsežnih izkušenj v obdobju trženja.

Ocenjena pogostnost učinkov je razvrščena po naslednji konvenciji: pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\leq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\leq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Pogostnost	Atorvastatin	Amlodipin
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	nazofaringitis	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	redki	trombocitopenija	
	zelo redki		levkocitopenija trombocitopenija
Bolezni imunskega sistema	pogosti	alergijske reakcije	
	zelo redki	anafilaksa	alergijske reakcije
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	hiperglikemija	
	občasni	hipoglikemija, povečanje telesne mase, anoreksija	zvečanje telesne mase, zmanjšanje telesne mase
	zelo redki		hiperglikemija
Psihiatrične motnje	občasni	nespečnost, nočne more	depresija, spremembe razpoloženja (vključno z anksioznostjo), nespečnost

	redki		zmedenost
	neznana	depresija	
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol	zaspanost, omotica, glavobol (zlasti na začetku zdravljenja)
	občasni	omotica, parestezije, hipestezija, disgevizija, amnezija	tremor, disgevizija, sinkopa, hipestezija, parestezija
	redki	periferna nevropatija	
	zelo redki		hipertonija, periferna nevropatija
	neznana		ekstrapiramidna motnja
Očesne bolezni	pogosti		motnje vida (vključno z diplopijo)
	občasni	zamegljen vid	
	redki	motnje vida	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	tinitus	tinitus
	zelo redki	izguba sluha	
Srčne bolezni	pogosti		palpitacije
	občasni		aritmija (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)
	zelo redki		miokardni infarkt
Žilne bolezni	pogosti		vročinski oblivi
	občasni		hipotenzija
	zelo redki		vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	faringo-laringealna bolečina, epistaksa	dispneja
	občasni		rinitis, kašelj
Bolezni prebavil	pogosti	zaprtje, flatulenca, dispepsija, navzea, diareja	bolečine v trebuhu, navzea, dispepsija, spremembe pri odvajanju blata (vključno z diarejo in zaprtjem)
	občasni	bruhanje, bolečine v zgornjem in spodnjem delu trebuha, spahovanje, pankreatitis	bruhanje, suha usta
	zelo redki		pankreatitis, gastritis, hiperplazija dlesni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	hepatitis	
	redki	holestaza	
	zelo redki	jetrna odpoved	hepatitis, zlatenica, zvišanje jetrnih encimov (običajno povezano s holestazo)
Bolezni kože in podkožja	občasni	urtikarija, kožni izpuščaj, pruritus, alopecija	alopecija, purpura, obarvanje kože, hiperhidroza, pruritus, izpuščaj, eksantem, urtikarija
	redki	angionevrotični edem, bulozni dermatitis, vključno z multiformnim eritemom, Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza	
	zelo redki		angioedem, multiformni eritem,

			urtikarija, ekfoliativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom, Quinckejev edem, fotosenzitivnost
	neznana		toksična epidermalna nekroliza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	mialgija, artralgijska bolečina v okončinah, mišični krči, otekanje sklepov, bolečine v hrbtu	otekanje gležnjev, mišični krči
	občasni	bolečine v vratu, utrujenost mišic	artralgijska, mialgija, bolečine v hrbtu
	redki	miopatija, miozitis (glejte poglavje 4.4), rabdomioliza (glejte poglavje 4.4), pretrganje mišice, tendinopatija, z občasnim zapletom zaradi rupture	
	zelo redki	lupusu podoben sindrom	
	neznana	imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija (glejte poglavje 4.4.)	
Bolezni sečil	občasni		mikturicijske motnje, nokturija, pogostejše odvajanje vode
Motnje reprodukcije in dojk	občasni		impotenca, ginekomastija
	zelo redki	ginekomastija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti		edem
	pogosti		utrujenost, astenija
	občasni	splošno slabo počutje, astenija, bolečine v prsnem košu, periferni edem, utrujenost, pireksija, edem	bolečine v prsnem košu, bolečine, splošno slabo počutje
Preiskave	pogosti	nenormalni izvidi testov jetrne funkcije*, zvečanje vrednosti serumske kreatinkinaze (CK)**	
	občasni	pozitiven izvid levkocitov v urinu	

*Pri bolnikih, ki prejemajo atorvastatin, so tako kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA poročali o zvečanju vrednosti transaminaz v serumu. Te spremembe so bile običajno blage in prehodne in zaradi njih ni bilo treba prekiniti zdravljenja.

Klinično pomembno zvečanje vrednosti transaminaz v serumu (> 3-kratna zgornja meja normalne vrednosti) se je pojavilo pri 0,8 % bolnikov, ki so prejeli atorvastatin. Ta zvečanja so bila odvisna od odmerka in reverzibilna pri vseh bolnikih.

**Zvečanje vrednosti kreatinkinaze (CK) v serumu, večje od 3-kratne zgornje meje normalne vrednosti, se je pojavilo pri 2,5 % bolnikov, ki so prejeli atorvastatin, podobno kot pri drugih zaviralcih reduktaze HMG-CoA v kliničnih preskušanjih. Ravni, ki so 10-krat presegle zgornjo mejo

normalnega razpona, so se pojavile pri 0,4 % bolnikov, ki so prejeli atorvastatin (glejte poglavje 4.4).

Pri nekaterih statinih so poročali o naslednjih neželenih dogodkih:

- motnje pri spolnosti,
- depresija,
- izjemni primeri intersticijske bolezni pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4),
- sladkorna bolezen: pogostnost je odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (glukoza v krvi na tešče $\leq 5,6$ mmol/l, ITM > 30 kg/m², zvečanje vrednosti trigliceridov, hipertenzija v anamnezi).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikem odmerjanju zdravila Amlodipin/atorvastatin Lek pri ljudeh ni informacij.

Amlodipin

Izkušnje z namernim prevelikim odmerjanjem amlodipina pri človeku so omejene.

Razpoložljivi podatki kažejo, da bi hudo preveliko odmerjanje lahko povzročilo prekomerno periferno vazodilatacijo in morda refleksno tahikardijo. Poročali so o izraziti in verjetno dalj časa trajajoči sistemski hipotenziji, ki lahko privede do šoka s smrtnim izidom.

Zdravljenje:

Klinično pomembna hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina zahteva aktivno srčno-žilno podporo, vključno s pogostim spremljanjem srčne in dihalne funkcije, dvigom okončin ter spremljanjem prostornine tekočine v obtoku in količine izločenega urina.

Za obnovitev žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko koristi vazokonstriktor, če ni kontraindikacij za njegovo uporabo. Pri odpravljanju učinkov blokade kalcijevih kanalčkov je lahko koristen intravenski kalcijev glukonat.

V nekaterih primerih je lahko koristno izpiranje želodca. Pri zdravih prostovoljcih so ugotovili, da uporaba aktivnega oglja do 2 uri po uporabi 10 mg amlodipina zmanjša stopnjo absorpcije amlodipina.

Ker je amlodipin v veliki meri vezan na beljakovine, dializa verjetno ne bi koristila.

Atorvastatin

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje atorvastatina ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti simptomatsko in po potrebi uvesti podporne ukrepe. Izvajati je treba teste

jetrne funkcije in spremljati ravni CK v serumu. Ker se atorvastatin v veliki meri veže na beljakovine v plazmi, ni pričakovati, da bi hemodializa pomembno povečala njegov očistek.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci reduktaze HMG-CoA, druge kombinacije, atorvastatin in amlodipin, oznaka ATC: C10BX03

Atorvastatin

Atorvastatin je selektivni, kompetitivni zaviralec reduktaze HMG CoA, encima, ki omejuje hitrost pretvorbe 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koencima A v mevalonat, ki je predhodnik sterolov, vključno s holesterolom. Trigliceridi in holesterol v jetrih se vgradijo v lipoproteine zelo majhne gostote (VLDL – *very low-density lipoproteins*) in se sprostijo v plazmo, od koder se dovajajo v periferna tkiva. Iz lipoproteina VLDL se tvori lipoprotein majhne gostote (LDL – *low-density lipoprotein*), ki se katabolizira predvsem prek receptorjev z veliko afiniteto za LDL (receptorji LDL).

Atorvastatin zniža koncentracijo holesterola v plazmi in lipoproteinov v serumu tako, da zavre reduktazo HMG CoA, s čimer zavre biosintezo holesterola v jetrih. Zveča tudi število jetrnih receptorjev za LDL na površini celic, s čimer izboljša privzem in razgradnjo LDL.

Atorvastatin zmanjša nastajanje LDL in število delcev LDL v obtoku. Poleg tega močno in dolgotrajno poveča aktivnost receptorjev LDL, kar ugodno vpliva na kakovost delcev LDL v obtoku. Atorvastatin učinkovito zniža holesterol LDL pri bolnikih s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, torej v populaciji, ki se ponavadi ne odzove na zdravljenje s hipolipemičnimi zdravili.

V študiji odzivanja na odmerjanje je atorvastatin zmanjšal koncentracijo skupnega holesterola (za 30 %–46 %), holesterola LDL (za 41 %–61 %), apolipoproteina B (za 34 %–50 %) in trigliceridov (za 14 %–33 %) in obenem različno močno zvišal holesterol HDL in apolipoprotein A1. To velja za bolnike s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, z nedružinsko hiperholesterolemijo in mešano hiperlipidemijo, vključno z bolniki s sladkorno boleznijo, neodvisno od inzulina.

Znižanje skupnega holesterola, holesterola LDL in apolipoproteina B dokazano zmanjša tveganje za kardiovaskularne dogodke in kardiovaskularno umrljivost.

Homozigotna družinska hiperholesterolemija

Multicentrična 8-tedenska odprta študija sočutne uporabe z možnim podaljšanim obdobjem različnih dolžin je zajela 335 bolnikov, od katerih je bilo za 89 bolnikov ugotovljeno, da imajo homozigotno družinsko hiperholesterolemijo. Povprečno znižanje holesterola LDL pri teh 89 bolnikih je bilo približno 20-odstotno. Atorvastatin je bil uporabljen v odmerkih do 80 mg/dan.

Preprečevanje kardiovaskularnih bolezni

Vpliv atorvastatina na koronarno srčno bolezen s smrtnim izidom in brez njega so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Bolniki so bili hipertenzivni, stari 40–79 let, pred tem pa niso imeli nobenega miokardnega infarkta, se niso zdravili zaradi angine pektoris in so imeli koncentracijo skupnega holesterola $\geq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Vsi bolniki so imeli vsaj tri izmed naslednjih vnaprej določenih dejavnikov kardiovaskularnega tveganja: moški spol, starost ≤ 55 let, kajenje, diabetes, koronarno srčno bolezen v anamnezi pri sorodniku v prvem kolenu, razmerje skupni holesterol: HDL > 6 , periferno žilno bolezen, hipertrofijo levega prekata, predhoden možgansko-žilni dogodek, specifične nenormalnosti EKG, proteinurijo/albuminurijo. Ocenjeno je bilo, da pri vseh vključenih bolnikih ne obstaja visoko tveganje za prvi kardiovaskularni dogodek.

Bolnike so zdravili z antihipertenzivi (režim, ki je temeljil na amlodipinu ali atenololu) skupaj z atorvastatinom (10 mg na dan (n = 5.168) ali placebom (n = 5.137).

Učinek atorvastatina na zmanjšanje absolutnega in relativnega tveganja je bil naslednji:

Dogodek	Zmanjšanje relativnega tveganja (%)	Št. dogodkov (atorvastatin v primerjavi s placebom)	Zmanjšanje absolutnega tveganja ¹ (%)	vrednost p
CHD s smrtnim izidom in MI brez smrtnega izida	36 %	100 v primerjavi s 154	1,1 %	0,0005
Skupno število kardiovaskularnih dogodkov in postopkov revaskularizacije	20 %	389 v primerjavi s 483	1,9 %	0,0008
Skupno število kardiovaskularnih dogodkov	29 %	178 v primerjavi z 247	1,4 %	0,0006

¹Na podlagi razlike med neprilagojenimi stopnjami dogodkov v trajanju spremljanja z mediano 3,3 let. CHD = koronarna srčna bolezen; MI = miokardni infarkt.

Skupna umrljivost in umrljivost zaradi kardiovaskularnih bolezni nista bili pomembno zmanjšani (185 v primerjavi z 212 dogodki, p = 0,17 in 74 v primerjavi z 82 dogodki, p = 0,51). V analizi podskupin glede na spol (81 % moških, 19 % žensk) so opazili koristni učinek pri moških, vendar ga niso mogli ugotoviti pri ženskah, verjetno zaradi nizke stopnje dogodkov v podskupini žensk. Pri bolnicah sta bili skupna umrljivost in umrljivost zaradi kardiovaskularnih bolezni številčno večji (38 v primerjavi s 30 in 17 v primerjavi z 12), vendar ta razlika ni bila statistično pomembna. Opazili so pomembno interakcijo v odvisnosti od izhodiščne antihipertenzivne terapije. Atorvastatin je pomembno zmanjšal primarni opazovani dogodek (koronarna srčna bolezen s smrtnim izidom in miokardni infarkt brez smrtnega izida) pri bolnikih, ki so prejeli amlodipin (razmerje ogroženosti 0,47 (0,32–0,69), p = 0,00008), ne pa tudi pri tistih bolnikih, ki so prejeli atenolol (razmerje ogroženosti 0,83 (0,59–1,17), p = 0,287).

Učinek atorvastatina na kardiovaskularno bolezen s smrtnim izidom in brez njega so ocenili tudi v randomiziranem, dvojno slepem, multicentričnem, s placebom nadzorovanem preskušanju Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih 40–75 let, brez predhodne anamneze kardiovaskularnih bolezni ter s koncentracijo holesterola LDL $\geq 4,14$ mmol/l (160 mg/dl) in trigliceridov $\geq 6,78$ mmol/l (600 mg/dl). Vsi bolniki so imeli vsaj enega izmed naslednjih dejavnikov tveganja: hipertenzija, kajenje v času preskušanja, retinopatija, mikroalbuminurija ali makroalbuminurija.

Bolniki so prejeli 10 mg atorvastatina na dan (n = 1.428) ali placebo (n = 1.410). Mediana spremljanja je bila 3,9 let.

Učinek atorvastatina na zmanjšanje absolutnega in relativnega tveganja je bil naslednji:

Dogodek	Zmanjšanje relativnega tveganja (%)	Št. dogodkov (atorvastatin v primerjavi s placebom)	Absolutno zmanjšanje tveganja ¹ (%)	vrednost p
Pomembni kardiovaskularni dogodki (AMI s smrtnim izidom in brez njega, nemi MI, smrt zaradi akutne koronarne bolezni, nestabilna angina)	37 %	83 v primerjavi s 127	3,2 %	0,0010

pektoris, CABG, PTCA, revaskularizacija, možganska kap	42 %		1,9 %	0,0070
MI (AMI s smrtnim izidom in brez njega, nemi MI)	48 %	38 v primerjavi s 64	1,3 %	0,0163
Možganske kapi (s smrtnim izidom in brez njega)		21 v primerjavi z 39		

¹ Na podlagi razlike med okvirnim številom dogodkov v medianem obdobju spremljanja 3,9 let.
AMI = akutni miokardni infarkt; CABG = obvodna operacija koronarne arterije; CHD = koronarna srčna bolezen; MI = miokardni infarkt; PTCA = perkutana transluminalna koronarna angioplastika.

Ni bilo dokazov, da bi se učinek zdravljenja razlikoval glede na spol bolnikov, njihovo starost ali izhodiščno koncentracijo holesterola LDL. Pri stopnji umrljivosti so opazili ugoden trend (82 smrti v skupini, ki je prejela placebo v primerjavi z 61 smrtmi v skupini, ki je prejela atorvastatin, $p = 0,0592$).

Amlodipin

Amlodipin je zaviralec vstopa kalcijevih ionov dihidropiridinske skupine (počasi delujoči zaviralec kanalov/antagonist kalcijevih ionov) in zavira vstop kalcijevih ionov skozi membrano v srčno mišico in gladko mišičje žil.

Mehanizem antihipertenzivnega delovanja amlodipina temelji na neposrednem učinku sproščanja na gladko mišičje žil.

Pri bolnikih s hipertenzijo odmerjanje enkrat na dan zagotavlja klinično pomembno zmanjšanje krvnega tlaka v ležečem in stoječem položaju ves čas 24-urnega obdobja. Zaradi počasnega začetka delovanja uporaba amlodipina ne povzroča akutne hipotenzije.

Amlodipin ni povezan z nobenimi presnovnimi učinki ali spremembami ravni lipidov v plazmi in je primeren za uporabo pri bolnikih z astmo, sladkorno boleznijo ter protinom.

Uporaba pri bolnikih s srčnim popuščanjem:

Hemodinamske študije in nadzorovana klinična preskušanja na osnovi telesne vadbe pri bolnikih s srčnim popuščanjem razredov II-IV po NYHA so pokazali, da amlodipin ni povzročal kliničnega poslabšanja glede na meritve zmognosti prenašanja napora, iztisni delež levega prekata in klinično simptomatologijo.

S placebom nadzorovana študija (PRAISE), zasnovana za ocenjevanje bolnikov s srčnim popuščanjem razreda III-IV po NYHA, ki so prejeli digoksin, diuretike in zaviralce angiotenzin konvertaze (ACE), je pokazala, da amlodipin ni povečal tveganja za umrljivost ali za kombinirani opazovani dogodek umrljivosti in obolevnosti pri bolnikih s srčnim popuščanjem.

Nadaljevalna, dolgotrajna, s placebom nadzorovana raziskava (PRAISE-2) uporabe amlodipina pri bolnikih z NYHA III in IV srčnim popuščanjem brez kliničnih simptomov ali objektivnih ugotovitev, ki bi nakazovali osnovno ishemično bolezen, ki so prejeli ustaljene odmerke zaviralcev ACE, digitalisa in diuretikov, je pokazala, da amlodipin ni imel nikakršnega vpliva na skupno umrljivost ali umrljivost zaradi bolezni srca in ožilja. Pri tej isti skupini bolnikov je bil amlodipin povezan s pogostejšimi poročili o pojavljanju pljučnega edema.

Preskušanje ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial):

Za primerjavo učinkov najnovejših zdravil, amlodipina v odmerku 2,5-10 mg/dan (zaviralec kalcijevih kanalčkov) ali lizinopriila v odmerku 10-40 mg/dan (zaviralec ACE) kot zdravil prvega izbora z učinki tiazidnega diuretika klortalidona v odmerku 12,5-25 mg/dan pri bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo, je bila izvedena randomizirana, dvojno slepa študija obolevnosti in umrljivosti ALLHAT (Študija antihipertenzivnega zdravljenja in zniževanja vrednosti lipidov za preprečevanje srčnega infarkta - Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial).

Naključno so izbrali skupno 33.357 hipertenzivnih bolnikov, starih 55 let ali več, in jih spremljali v povprečju 4,9 leta. Bolniki so imeli vsaj en dodaten dejavnik tveganja za koronarno srčno bolezen, vključno s predhodnim miokardnim infarktom ali možgansko kapjo (> 6 mesecev pred vključitvijo v študijo) ali anamnezo druge aterosklerotične kardiovaskularne bolezni (skupno 51,5 %), diabetesom tipa 2 (36,1 %), holesterolom HDL < 35 mg/dl (11,6 %), hipertrofijo levega prekata, ugotovljeno z elektrokardiogramom ali ehokardiografijo (20,9 %) oziroma so bili v času raziskave kadilci (21,9 %). Primarni opazovani dogodek je bil sestavljen iz koronarne srčne bolezni s smrtnim izidom ali miokardnega infarkta brez smrtnega izida. Pri primarnem opazovanem dogodku ni bilo značilnih razlik med skupino z amlodipinom in skupino s klortalidonom: relativno tveganje 0,98 (95-% IZ [0,90–1,07], $p = 0,65$). Med sekundarnimi opazovanimi dogodki je bila pojavnost srčnega popuščanja (element sestavljenega kombiniranega kardiovaskularnega opazovanega dogodka) značilno večja v skupini z amlodipinom kot v skupini s klortalidonom (10,2 % v primerjavi s 7,7 %, relativno tveganje 1,38, 95-% IZ [1,25–1,52], $p > 0,001$), ni pa bilo pomembne razlike v umrljivosti zaradi vseh vzrokov med skupinama z amlodipinom in s klortalidonom. Relativno tveganje 0,96 (95-% IZ [0,89–1,02], $p = 0,20$).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Atorvastatin

Absorpcija

Po peroralni uporabi se atorvastatin hitro absorbira; največje koncentracije v plazmi (C_{max}) se pojavijo v 1 do 2 urah. Obseg absorpcije se povečuje sorazmerno z odmerkom atorvastatina. Po peroralni uporabi filmsko obloženih tablet je biološka uporabnost 95 % do 99 % v primerjavi s peroralno raztopino. Absolutna biološka uporabnost atorvastatina je približno 12 %, sistemska uporabnost zaviralnega delovanja na reduktazo HMG-CoA pa približno 30 %. Majhno sistemska uporabnost pripisujejo predsistemskemu očistku v sluznici prebavil in/ali jetrni presnovi prvega prehoda. Čeprav se s hrano zmanjšata hitrost in obseg absorpcije za približno 25 % oziroma 9 %, kot je razvidno iz C_{max} in AUC, je znižanje LDL-C podobno, ne glede na to ali dajemo atorvastatin s hrano ali brez nje. Koncentracije atorvastatina v plazmi so po večernem jemanju zdravila nižje (približno 30 % nižja C_{max} in AUC) v primerjavi z jutranjim. Vendar je znižanje LDL-C enako, ne glede na čas dneva jemanja zdravila.

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve atorvastatina je približno 381 l. Atorvastatin je ≤ 95 odstotno vezan na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Atorvastatin se prek citokroma P450 3A4 presnavlja v orto- in parahidroksilirane derivate in različne betaoksidacijske produkte. Poleg drugih poti poteka nadaljnja presnova teh produktov tudi z glukuronidacijo. Orto-in parahidroksilirani presnovki *in vitro* zavirajo reduktazo HMG-CoA enako kot atorvastatin. Približno 70 % zaviralnega delovanja na reduktazo HMG-CoA v obtoku pripisujejo aktivnim presnovkom.

Izločanje

Atorvastatin in njegovi presnovki se po presnovi v jetrih in/ali zunaj njih izločijo predvsem v žolču. Kot kaže, zdravilo nima pomembne enterohepatične recirkulacije. Povprečni razpolovni čas izločanja atorvastatina v plazmi je pri človeku približno 14 ur. Razpolovni čas zaviralnega delovanja na reduktazo HMG-CoA je zaradi prispevka aktivnih presnovkov od 20 do 30 ur. Po peroralni uporabi se manj kot 2 % odmerka atorvastatina pojavi v urinu.

Atorvastatin je substrat za jetrne prenašalce, organski anionski prenašalni polipeptid 1B1 (OATP1B1) in 1B3 (OATP1B3). Presnovki atorvastatina so substrati za OATP1B1. Ugotovili so tudi, da je atorvastatin substrat za izločevalne prenašalce, in sicer beljakovino odpornosti proti več zdravilom 1

(MDR1) in beljakovino odpornosti pri raku dojke (BCRP), kar lahko omejuje črevesno absorpcijo atorvastatina in njegovo izločanje z žolčem.

Posebne populacije

Starejši

Koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi so pri zdravih starejših preiskovancih večje kot pri mladih odraslih, učinki na lipide pa so primerljivi s tistimi, ki so jih opazili pri populacijah mlajših bolnikov.

Spol:

Koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov so pri ženskah drugačne kot pri moških (pri ženskah je vrednost C_{max} približno 20 % večja, AUC pa 10 % manjša). Razlike niso klinično pomembne in učinek zdravila na lipide se med moškimi in ženskami klinično ne razlikuje.

Ledvična okvara:

Okvara ledvic nima vpliva na koncentracije atorvastatina v plazmi ali učinke atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov na lipide.

Jetrna okvara:

Pri bolnikih s kronično alkoholno boleznijo jeter (Child-Pugh B) so koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi občutno zvečane (pribl. 16-krat večja vrednost C_{max} in pribl. 11-krat večja vrednost AUC).

Polimorfizem SLCO1B1:

Jetni privzem vseh zaviralcev reduktaze HGM-CoA, vključno z atorvastatinom, vključuje prenašalec OATP1B1. Pri bolnikih s polimorfizmom SLCO1B1 obstaja tveganje za povečano izpostavljenost atorvastatinu, kar lahko vodi do povečanega tveganja za rabdomiolizo (glejte poglavje 4.4). Polimorfizem na genu, ki kodira OATP1B1 (SLCO1b1 c.521CC), je povezan z 2,4-krat večjo izpostavljenostjo atorvastatinu (AUC) v primerjavi s posamezniki, ki nimajo te različice genotipa (c.521TT). Pri teh bolnikih je možna tudi genetska okvara privzema atorvastatina v jetra. Možni vplivi na učinkovitost niso znani.

Amlodipin

Absorpcija

Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov se amlodipin dobro absorbira, največje koncentracije v plazmi pa so dosežene od 6 do 12 ur po odmerku. Ocenjena absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %. Zaužitje hrane ne vpliva na biološko uporabnost amlodipina.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Študije *in vitro* so pokazale, da je na beljakovine v plazmi vezanega približno 97,5 % amlodipina v obtoku.

Biotransformacija/izločanje

Terminalni razpolovni čas izločanja iz plazme je približno 35–50 ur in je skladen z odmerjanjem enkrat na dan. Amlodipin se v veliki meri presnavlja v neaktivne spojine v jetrih, pri čemer se 10 % matične spojine in 60 % presnovkov izloči z urinom.

Posebne populacije

Starejši:

Čas, potreben za doseganje največje koncentracije amlodipina v plazmi, je pri starejših in mlajših bolnikih podoben.

Videti je, da se pri starejših bolnikih očistek amlodipina zmanjša, vrednost AUC in razpolovni čas izločanja pa se povečata. Pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem sta bila povečanje vrednosti AUC in razpolovnega časa izločanja pričakovana za preiskovano starostno skupino bolnikov.

Jetrna okvara:

O uporabi amlodipina pri bolnikih z jetrno okvaro so na voljo zelo omejeni klinični podatki. Bolniki z zmanjšanim delovanjem jeter imajo znižan očistek amlodipina; posledica je zvečanje vrednosti AUC za približno 40–60 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Atorvastatin

Atorvastatin je bil negativen za mutageni in klastogeni potencial v nizu 4 testov *in vitro* in 1 poskusu *in vivo*. Atorvastatin ni bil kancerogen pri podganah, vendar so veliki odmerki pri miših (ki so povzročili 6- do 11-krat večje vrednosti AUC_{0-24h} od tiste pri ljudeh, ki se zdravijo z največjim priporočenim odmerkom) povzročili hepatocelularne adenome pri samcih in hepatocelularne karcinome pri samicah. Izsledki študij na živalih kažejo, da lahko zaviralci reduktaze HMG-CoA vplivajo na razvoj zarodka oz. ploda. Atorvastatin pri podganah, kuncih in psih ni vplival na plodnost in ni bil teratogen, vendar so pri podganah in kuncih pri odmerkih, ki so bili toksični za mater, opazili toksične učinke na plod. Med izpostavljenostjo samic podgan velikim odmerkom atorvastatina je bil razvoj mladičev zapoznel, postnatalno preživetje pa je bilo zmanjšano. Pri podganah obstajajo dokazi za prehod skozi placento.

Pri podganah so koncentracije atorvastatina v plazmi podobne kot v mleku. Ni znano, ali se atorvastatin ali njegovi presnovki izločajo v mleko pri ljudeh. Atorvastatin v odmerkih do 175 mg/kg/dan pri samcih in do 225 mg/kg/dan pri samicah ni vplival na plodnost in ni bil teratogen.

Amlodipin

Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah in miših so pokazale poznejši datum kotitve, podaljšano trajanje kotitve in zmanjšan delež preživetja mladičev pri odmerkih, ki so bili približno 50-krat večji od največjih priporočenih odmerkov za ljudi, izraženih v mg/kg.

Okvara plodnosti

Pri podganah, ki so jim dajali amlodipin (samcem 64 dni, samicam pa 14 dni pred parjenjem) v odmerkih do 10 mg/kg/dan (8-kratnik* največjega priporočenega 10-miligramskega odmerka za ljudi, izraženega v mg/m²), niso opazili nikakršnega vpliva na plodnost. V drugi študiji, v kateri so podganjim samcem 30 dni dajali amlodipinjev besilat v odmerkih, ki so bili v mg/kg primerljivi z odmerki za ljudi, so opazili znižano raven folikle stimulirajočega hormona in testosterona v plazmi ter znižanje gostote sperme in števila zrelih spermatid ter Sertolijevih celic.

Kancerogenost, mutagenost

Pri podganah in miših, ki so jim 2 leti s hrano dajali amlodipin v koncentracijah, preračunanih tako, da so zagotavljale dnevne ravni odmerkov 0,5, 1,25 in 2,5 mg/kg/dan, niso ugotovili nobenega dokaza za kancerogenost. Največji odmerek (pri miših je ta odmerek, izražen v mg/m², podoben največjemu priporočenemu kliničnemu odmerku 10 mg, pri podganah pa predstavlja dvakratnik* tega odmerka) je bil blizu največjega odmerka, ki ga miši še prenašajo, to pa ni veljalo za podgane.

Študije mutagenosti niso pokazale nobenih z zdravilom povezanih učinkov niti na ravni genov niti na ravni kromosomov.

* na podlagi telesne mase bolnika 50 kg.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Amlodipin/atorvastatin Lek 5 mg/10 mg:

Jedro

mikrokristalna celuloza
težki magnezijev subkarbonat
natrijev lavrilsulfat
hidroksipropilceluloza
premreženi natrijev karmelozat
manitol
magnezijev oksid
koloidni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 4000
smukec
indigotin (E132)

Amlodipin/atorvastatin Lek 10 mg/10 mg:

Jedro

mikrokristalna celuloza
težki magnezijev subkarbonat
natrijev lavrilsulfat
hidroksipropilceluloza
premreženi natrijev karmelozat
manitol
magnezijev oksid
koloidni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 4000
smukec

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete so pakirane v pretisne omote iz OPA/Al/PVC/Al in vložene v škatle.

Velikosti pakiranj:

28, 30, 50, 90, 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02525/001-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. 1. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 9. 2020