

1.3.1	Amlodipine/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Amlodipine/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Amaloris 5 mg/10 mg filmsko obložene tablete
Amaloris 10 mg/10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Amaloris 5 mg/10 mg filmsko obložene tablete so bele, okrogle, izbočene filmsko obložene tablete s prireznimi robovi. Velikost tablete: približno 6 mm.
Amaloris 10 mg/10 mg filmsko obložene tablete so modre, okrogle, izbočene filmsko obložene tablete s prireznimi robovi. Velikost tablete: približno 6 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Amaloris je indicirano za preprečevanje srčnožilnih dogodkov pri hipertenzivnih bolnikih s tremi sočasnimi srčnožilnimi dejavniki tveganja, z normalno do blago zvečano koncentracijo holesterola in brez kliničnih znakov srčne bolezni, pri katerih kombinirana uporaba amlodipina in majhnih odmerkov atorvastatina velja za ustrezno v skladu s trenutnimi smernicami za zdravljenje (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Amaloris je treba uporabiti, če odziv na dietne in druge nefarmakološke ukrepe ni zadosten.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek je 5 mg/10 mg enkrat na dan.

Če ugotovite, da bolnik potrebuje intenzivnejše obvladovanje krvnega tlaka, lahko uporabite 10 mg/10 mg enkrat na dan.

Odmerke lahko bolnik vzame ob kateremkoli dnevnem času, s hrano ali brez nje.

Zdravilo Amaloris je mogoče uporabljati samo ali v kombinaciji z antihipertenzivnimi zdravili, ne sme pa se ga jemati v kombinaciji z drugim zaviralcem kalcijevih kanalčkov ali drugim statinom.

Starejši

PI_Text049539_3	16.03.2023 - Updated: 09.06.2023	Page 2 of 24
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Amlodipine/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri starejših odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvaro jeter

Zdravilo Amaloris je kontraindicirano pri bolnikih z aktivno boleznijo jeter (glejte poglavje 4.3).

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Uporaba v kombinaciji z drugimi zdravili

Pri sočasni uporabi ciklosporina odmerka atorvastatina ne sme preseči 10 mg (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih, ki sočasno z atorvastatinom jemljejo elbasvir/grazoprevir, protivirusni učinkovini za zdravljenje hepatitisa C, ali letermovir za profilakso infekcij proti citomegalovirusu, odmerka atorvastatina ne sme presežati 20 mg/dan (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Amaloris pri otrocih in mladostnikih nista preverjeni, zato njegova uporaba v teh populacijah ni priporočljiva.

Način uporabe

Zdravilo Amaloris je namenjeno za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Amaloris je kontraindicirano:

- pri bolnikih, ki so preobčutljivi na dihidropiridine*, učinkovini amlodipin in atorvastatin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- pri bolnikih, ki imajo aktivno jetrno bolezen ali nepojasnjeno dolgotrajno zvišanje serumskih transaminaz, ki presegajo 3-kratno zgornjo mejo normalnega;
- med nosečnostjo in dojenjem ter pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo ustrezne kontracepcijske zaščite (glejte poglavje 4.6);
- v kombinaciji z itraconazolom, s ketokonazolom in telitromicinom (glejte poglavje 4.5);
- pri bolnikih, ki imajo hudo hipotenzijo;
- pri bolnikih v šoku (vključno s kardiogenim šokom);
- pri bolnikih, ki imajo obstrukcijo iztočnega dela levega prekata (npr. visokostopenjsko aortno stenozo);
- pri bolnikih, ki imajo hemodinamsko nestabilno srčno popuščanje po akutnem miokardnem infarktu;
- pri bolnikih, ki se zdravijo z glekaprevirjem/pibrentasvirjem, protivirusnim zdravilom za zdravljenje hepatitisa C.

*amlodipin je dihidropiridinski zaviralec kalcijevih kanalčkov

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

PI_Text049539_3	16.03.2023 - Updated: 09.06.2023	Page 3 of 24
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Amlodipine/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 srčnožilne zaplete in umrljivost.

Okvara jeter

Jetrne teste je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, redno med zdravljenjem ter pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki ali simptomi okvare jeter. Pri zvišanju transaminaz se mora spremljanje nadaljevati, dokler nepravilnosti ne izginejo.

Če zvišanje ALT ali AST, ki presega 3-kratno zgornjo mejo normalnega (ZMN), traja, je treba zdravljenje prekiniti.

Pri bolnikih z okvaro jeter je razpolovni čas amlodipina podaljšan, vrednosti AUC pa so višje; priporočila za prilagoditev odmerkov niso bila izoblikovana.

Zdravilo Amaloris vsebuje atorvastatin, zato ga je treba previdno uporabljati pri bolnikih, ki zaužijejo velike količine alkohola, in pri bolnikih z jetrno okvaro in/ali anamnezo bolezni jeter.

Učinki na skeletne mišice

Tako kot drugi zaviralci reduktaze HMG CoA lahko tudi atorvastatin prizadene skeletne mišice in povzroči mialgijo, miozitis in miopatijo, ki v redkih primerih napreduje v rabdomiolizo, za katero je značilno izrazito zvišanje vrednosti CK (> 10-kratna ZMN), mioglobinemijo in mioglobinurijo, kar lahko povzroči odpoved ledvic in je lahko v redkih primerih smrtno nevarno.

Asimptomatski bolniki, ki dobivajo statin, ne potrebujejo rednih kontrol koncentracije CK oz. drugih mišičnih encimov. Nadziranje CK je priporočljivo pred začetkom vsakega zdravljenja s statini ter med takšnim zdravljenjem pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za rabdomiolizo in tistih z mišičnimi simptomi (glejte spodaj).

Med zdravljenjem z nekaterimi statini 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, zmanjšanju prisotnosti protiteles proti reduktazi HMG-CoA in izboljšanju ob zdravljenju z imunosupresivnimi zdravili ne izzvenita.

V nekaj primerih so poročali, da statini na novo povzročijo ali poslabšajo predhodno obstoječo miastenijo gravis ali očesno miastenijo (glejte poglavje 4.8). V primeru poslabšanja simptomov je treba uporabo zdravila Amaloris prekiniti. Poročali so o ponovitvah pri (ponovni) uporabi istega ali drugega statina.

Pred zdravljenjem

Zdravilo Amaloris 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:

- okvare ledvic,
- hipotiroidizma,
- osebne ali družinske anamneze prirojenih bolezni mišic,
- anamneze toksičnih učinkov na mišice med predhodno uporabo kakšnega statina ali fibrata,
- bolezni jeter v anamnezi in/ali v primeru čezmernega uživanja alkohola,
- pri starejših (starost > 70 let) je treba potrebo po takšnem merjenju oceniti glede na prisotnost drugih predispozicijskih dejavnikov za rabdomiolizo,

1.3.1	Amlodipine/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- 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 v primerjavi z možnimi koristmi; priporočljivo je klinično nadziranje.

Če je izhodiščna vrednost CK zelo velika (> 5-kratna ZMN), zdravljenja ne smete začeti.

Merjenje kreatin-kinaze

Kreatin-kinaze (CK) ne smete meriti po naporni telesni dejavnosti ali v prisotnosti drugih verjetnih vzrokov za zvišanje 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 sistematično ponovno izmeriti čez 5 do 7 dni.

Med zdravljenjem

- Bolnikom je treba naročiti, da morajo zdravnika takoj obvestiti o nepojasnenih bolečinah v mišicah, krčih v mišicah ali šibkosti mišic, zlasti če te simptome spremlja splošno slabo počutje ali zvišana telesna temperatura.
- Če se takšni simptomi pojavijo, medtem ko bolnik prejema zdravilo Amaloris, je treba izmeriti CK. Če je vrednost zelo zvišana (> 5-kratna ZMN), je treba zdravljenje prekiniti.
- Če so mišični simptomi hudi in povzročajo težave v vsakodnevnem življenju, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja, tudi če je vrednost CK \leq 5-kratna ZMN.
- Če simptomi izginejo in se vrednost CK normalizira, pride v poštev ponovna uvedba zdravila Amaloris v najmanjšem odmerku, vendar je potrebno natančno spremljanje.
- Če se pojavi klinično pomembno zvišanje CK (> 10-kratna ZMN), če je diagnosticirana rabdomioliza, ali če obstaja sum nanjo, je treba uporabo zdravila Amaloris prekiniti.

Amlodipin nima vpliva na laboratorijske parametre.

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili

Tako kot pri drugih zdravilih iz skupine statinov se tveganje za rabdomiolizo zveča, če je zdravilo Amaloris 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, itrakonazol, posakonazol, letermovir in zaviralci proteaze HIV, vključno z ritonavirjem, lopinavirjem, atazanavirjem, indinavirjem, darunavirjem, tipranavirjem/ritonavirjem itd). Tveganje za miopatijo lahko poveča tudi sočasna uporaba gemfibrozila in drugih fibratov, protivirusnih zdravil za zdravljenje hepatitisa C (HCV) (npr. boceprevirja, telaprevirja, elbasvirja/grazoprevirja, ledipasvirja/sofosbuvirja), eritromicina, niacina, ezetimiba ali kolhicina. Če je mogoče, je treba namesto o zdravljenju s temi zdravili razmisliti o drugih terapijah, pri katerih ni medsebojnih delovanj.

Če je sočasna uporaba teh zdravil z zdravilom Amaloris nujna, je treba natančno pretehtati koristi in tveganja sočasnega zdravljenja in priporočljivo je, da takšne bolnike ustrezno klinično nadziramo (glejte poglavje 4.5).

Zdravila Amaloris ne smete dajati sočasno s sistemskimi formulacijami fusidne kisline ali sedem dni po prenehanju zdravljenja s fusidno kislino. Pri bolnikih, kjer je sistemska uporaba fusidne kisline nujna, je treba zdravljenje s statini v času zdravljenja s fusidno kislino prekiniti. Obstajajo poročila o rabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih primerih) pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo fusidne kisline in statinov (glejte poglavje 4.5). Bolnikom je treba naročiti, da v primeru mišične šibkosti, bolečine ali občutljivosti takoj poiščejo zdravniško pomoč.

1.3.1	Amlodipine/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

V izjemnih okoliščinah, kadar je potrebno daljše sistemsko zdravljenje s fusidno kislino, npr. za zdravljenje hujših okužb, se potreba po sočasnem dajanju zdravila Amaloris in fusidne kisline ocenjuje od primera do primera, zdravljenje pa se izvaja pod strogim zdravniškim nadzorom.

Študija SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*)

Post-hoc analiza podvrst možganske kapi pri bolnikih brez koronarne bolezni srca, ki so pred kratkim imeli možgansko kap ali tranzitorno ishemično atako (TIA), je v primerjavi s placebom pokazala večjo incidenco hemoragične možganske kapi pri bolnikih, ki so zdravljenje začeli z 80 mg atorvastatina. Večje tveganje je bilo zlasti opazno pri bolnikih s predhodno hemoragično možgansko kapjo ali lakunarnim infarktom pri vstopu v študijo. Razmerje tveganj in koristi 80 mg atorvastatina pri bolnikih s predhodno hemoragično možgansko kapjo ali lakunarnim infarktom je negotovo in pred uvedbo zdravljenja je treba natančno pretehtati možno tveganje za hemoragično možgansko kap (glejte poglavje 5.1).

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 Amaloris vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 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

Nepriporočljiva kombinacija

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

1.3.1	Amlodipine/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

kanalčkov, kakršen je amlodipin, pri bolnikih, ki so občutljivi za maligno hipertermijo in pri zdravljenju maligne hipertermije.

Po ekstrapolaciji se je treba izogibati kombinaciji amlodipina in dantrolena (glejte poglavje 4.4).

Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost

Baklofen: Poveča antihipertenzivni učinek. Nadziranje arterijskega krvnega tlaka in prilagoditev odmerka antihipertenzivnega zdravila, če je potrebno.

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, s čimer se poveča tveganje za hipotenzijo. Klinične posledice teh farmakokinetičnih sprememb so lahko izrazitejše pri starejših. Morda bo potrebno klinično spremljanje in prilagajanje odmerkov.

Induktorji encima CYP3A4: Ob sočasnem dajanju znanih induktorjev CYP3A4 se plazemska koncentracija amlodipina lahko spreminja. Zato je med in po sočasnem zdravljenju, zlasti z močnimi induktorji 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.

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 škodljivim učinkom takrolimusa, skrbno spremljati njegovo raven v krvi in po potrebi prilagoditi njegov odmerek.

Zaviralci mehanistične tarče ramapicina (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.

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

Kombinacije, na katere je treba paziti

Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa-1 v urologiji (prazosin, alfuzosin, doksazosin, tamsulozin, terazosin): Povečajo hipotenzivni učinek. Tveganje za hudo ortostatsko hipotenzijo.

Amifostin: Povečanje hipotenzivnega učinka zaradi aditivnih neželenih učinkov.

Imipraminski antidepresivi, nevroleptiki: Večji antihipertenzivni učinek in večje tveganje za ortostatsko hipotenzijo (aditivni učinek).

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta pri srčnem popuščanju (bisoprolol, karvedilol, metoprolol): Tveganje za hipotenzijo in srčno popuščanje pri bolnikih z latentnim ali neobvladanim srčnim popuščanjem (*in vitro* negativen inotropni učinek dihidropiridinov, ki se razlikuje glede na zdravilo in

1.3.1	Amlodipine/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

lahko prispeva k negativnim inotropnim učinkom antagonistov adrenergičnih receptorjev beta). Zdravljenje z antagonistami adrenergičnih receptorjev beta lahko minimizira refleksno simpatično reakcijo, ki se sproži v primeru čezmernih hemodinamskih posledic.

Kortikosteroidi, tetrakozaktid: Zmanjšanje antihipertenzivnega učinka (zastajanje vode in natrija kot učinek kortikosteroidov).

Drugi antihipertenzivi: Sočasna uporaba amlodipina z drugimi antihipertenzivnimi zdravili (antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzina II, diuretiki, zaviralci ACE) lahko stopnjuje učinek amlodipina na znižanje krvnega tlaka. Zdravljenje s trinitratom, nitrati ali drugimi vazodilatatorji zahteva previdnost.

Sildenafil: Posamični odmerek 100 mg sildenafilila pri osebah z esencialno hipertenzijo ni vplival na farmakokinetične parametre amlodipina. Če sta bila amlodipin in sildenafil uporabljeni v kombinaciji, je vsak od njiju neodvisno učinkoval na znižanje krvnega tlaka.

Ciklosporin: Študije medsebojnega delovanja med ciklosporinom in amlodipinom na zdravih prostovoljcih ali drugih populacijah, razen pri bolnikih z ledvičnim presadkom, pri katerih so opazili spremenljivo povečanje koncentracije ciklosporina (za povprečno 0 - 40 %), niso bile izvedene. Pri bolnikih z ledvičnim presadkom, ki prejemajo amlodipin, je treba razmisliti o spremljanju nivoja ciklosporina in zmanjšanju odmerka ciklosporina, če je to potrebno.

Študije interakcij so tudi pokazale, da cimetidin, atorvastatin, aluminijeve/magnezijeve soli in digoksin niso vplivali na farmakokinetiko amlodipina.

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 izločevalni prenašalec glikoprotein P (P-gp) 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 encima 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 poglavji 4.3 in 4.4).

Zaviralci encima CYP3A4

Ugotovili so, da močni zaviralci encima CYP3A4 vodijo do opazno povečane koncentracije atorvastatina (glejte spodaj preglednico 1 in natančnejše informacije). Sočasni uporabi z močnimi zaviralci encima CYP3A4 (kot so 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. Če 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 encima 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.

PI_Text049539_3	16.03.2023 - Updated: 09.06.2023	Page 8 of 24
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Amlodipine/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Amiodaron in verapamil sta zaviralca encima CYP3A4 in sočasna uporaba z atorvastatinom lahko vodi do povečane izpostavljenosti atorvastatinu. Zaradi tega je ob sočasni uporabi zmernih zaviralcev encima CYP3A4 potreben manjši največji odmerek atorvastatina in ustrezno klinično spremljanje ob uvedbi zdravljenja ali ob prilagajanju odmerka zaviralca.

Induktorji encima CYP3A4

Sočasna uporaba atorvastatina z induktorji citokroma P450 3A (kot so 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, kajti uporaba atorvastatina po predhodni uporabi rifampicina je povezana z bistvenim zmanjšanjem koncentracije atorvastatina v plazmi. Učinek rifampicina na koncentracijo atorvastatina v hepatocitih ni znan; če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, je treba učinkovitost zdravljenja pri bolnikih pozorno spremljati.

Zaviralci prenašalcev

Zaviralci prenašalnih beljakovin lahko povečajo sistemsko izpostavljenost atorvastatinu. Oba, ciklosporin in letermovir, sta zaviralca prenašalcev, ki vplivajo na razpoložljivost atorvastatina, tj. OATP1B1/1B3, glikoproteina P (P-gp) in BCRP, kar povzroči povečano sistemsko izpostavljenost atorvastatinu (glejte preglednico 1). Učinek zaviranja jetrnih privzemnih prenašalcev na izpostavljenost atorvastatina v hepatocitih ni znan. Če se sočasni uporabi ne moremo izogniti, je treba zmanjšati odmerek in klinično spremljati učinkovitost (glejte preglednico 1).

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

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 plazemske koncentracije atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov manjše (razmerje koncentracije atorvastatina: 0,74). 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 sistemski uporabi fusidne kisline in statinov se lahko poveča tveganje miopatije, vključno z rabdomiolizo. Mehanizem tega medsebojnega delovanja (ali gre za farmakodinamiko, farmakokinetiko ali oboje) še ni znan. Obstajajo poročila o rabdomiolizi (tudi o nekaj smrtnih

1.3.1	Amlodipine/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

primerih) pri bolnikih, ki so prejeli to kombinacijo.

Če je zdravljenje s fusidno kislino nujno, je treba zdravljenje z atorvastatinom v času zdravljenja s fusidno kislino 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.

Učinek atorvastatina na zdravila, ki se uporabljajo sočasno

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 sekunde) med prvimi štirimi dnevi jemanja; protrombinski čas se je normaliziral 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 zdravljenja in med zgodnjim zdravljenjem z atorvastatinom dovolj pogosto določati protrombinski čas, da zagotovimo, da ne prihaja do pomembnih sprememb protrombinskega časa. Ko zabeležimo stabilen protrombinski čas, lahko le-tega spremljamo v razmikih, ki jih običajno 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.

Preglednica 1: Učinek sočasno uporabljenih zdravil na farmakokinetiko atorvastatina

sočasno uporabljeno zdravilo in režim odmerjanja	atorvastatin		
	odmerek (mg)	razmerje AUC ^{&}	klinično priporočilo [#]
glekaprevir 400 mg enkrat dnevno/ pibrentasvir 120 mg enkrat dnevno, 7 dni	10 mg enkrat dnevno 7 dni	8,3	Sočasna uporaba z zdravili, ki vsebujejo glekaprevir ali pibrentasvir je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
tipranavir 500 mg dvakrat dnevno/ ritonavir 200 mg dvakrat dnevno, 8 dni (od 14. do 21. dneva)	40 mg 1. dan, 10 mg 20. dan	9,4	Če je sočasna uporaba z atorvastatinom nujna, ne prekoračite odmerka 10 mg

1.3.1	Amlodipine/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

telaprevir 750 mg vsakih 8 h, 10 dni	20 mg, enkratni odmerek	7,9	atorvastatina dnevno. Priporočljivo je klinično spremljanje bolnikov.
ciklosporin 5,2 mg/kg/dan, stabilen odmerek	10 mg enkrat dnevno, 28 dni	8,7	
lopinavir 400 mg dvakrat dnevno/ ritonavir 100 mg dvakrat dnevno, 14 dni	20 mg enkrat dnevno, 4 dni	5,9	Ni posebnih priporočil. Zdravilo Amlodipin/atorvastatin Krka vsebuje 10 mg atorvastatina.
klaritromicin 500 mg dvakrat dnevno, 9 dni	80 mg enkrat dnevno, 8 dni	4,5	
sakvinavir 400 mg dvakrat dnevno/ ritonavir (300 mg dvakrat dnevno, od 5.–7. dne, 8. dan povečan na 400 mg dvakrat dnevno), od 4.–18. dne, 30 min po odmerjanju atorvastatina	40 mg enkrat dnevno, 4 dni	3,9	Ni posebnih priporočil. Zdravilo Amlodipin/atorvastatin Krka vsebuje 10 mg atorvastatina.
darunavir 300 mg dvakrat dnevno/ ritonavir 100 mg dvakrat dnevno, 9 dni	10 mg enkrat dnevno, 4 dni	3,4	
itrakonazol 200 mg enkrat dnevno, 4 dni	40 mg, enkratni odmerek	3,3	
fosamprenavir 700 mg dvakrat dnevno/ ritonavir 100 mg dvakrat dnevno, 14 dni	10 mg enkrat dnevno, 4 dni	2,5	
fosamprenavir 1400 mg dvakrat dnevno, 14 dni	10 mg enkrat dnevno, 4 dni	2,3	
elbasvir 50 mg enkrat dnevno/ grazoprevir 200 mg enkrat dnevno, 13 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,95	Odmerek atorvastatina pri sočasni uporabi z zdravili, ki vsebujejo elbasvir ali grazoprevir, ne sme presegati dnevnega odmerka 20 mg.
letermovir 480 mg enkrat dnevno, 10 dni	20 mg, enkratni odmerek	3,29	Odmerek atorvastatina pri sočasni uporabi z zdravili, ki vsebujejo letermovir, ne sme presegati dnevnega odmerka 20 mg.
nelfinavir 1250 mg dvakrat dnevno, 14 dni	10 mg enkrat dnevno, 28 dni	1,74	Ni posebnih priporočil.
grenivkin sok, 240 ml enkrat dnevno*	40 mg, enkratni odmerek	1,37	Sočasno uživanje velikih količin grenivkinega soka in atorvastatina ni priporočljivo.

1.3.1	Amlodipine/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

diltiazem 240 mg enkrat dnevno, 28 dni	40 mg, enkratni odmerek	1,51	Po uvedbi ali po prilagajanju odmerka diltiazema je priporočljivo ustrezno klinično spremljanje bolnikov.
eritromicin 500 mg štirikrat dnevno, 7 dni	10 mg, enkratni odmerek	1,33	Priporočljivo je klinično spremljanje bolnikov.
cimetidin 300 mg štirikrat dnevno, 2 tedna	10 mg enkrat dnevno, 2 tedna	1,00	Ni posebnih priporočil.
holestipol 10 g dvakrat na dan, 24 tednov	40 mg enkrat dnevno, 8 tednov	0,74**	Ni posebnih priporočil.
antacidna suspenzija magnezijevih in aluminijevih hidroksidov, 30 ml štirikrat dnevno, 17 dni	10 mg enkrat dnevno, 4 tedne	0,66	Ni posebnih priporočil.
efavirenz 600 mg enkrat dnevno, 14 dni	10 mg, 3 dni	0,59	Ni posebnih priporočil.
rifampicin 600 mg enkrat dnevno, 7 dni (hkrati)	40 mg, enkratni odmerek	1,12	Če se sočasni uporabi ne da izogniti, je rifampicin in atorvastatin priporočljivo uporabiti hkrati ter klinično spremljati bolnike.
rifampicin 600 mg enkrat dnevno, 5 dni (ločena odmerka)	40 mg, enkratni odmerek	0,2	
gemfibrozil 600 mg dvakrat dnevno, 7 dni	40 mg, enkratni odmerek	1,35	Priporočljivo je klinično spremljanje bolnikov.
fenofibrat 160 mg enkrat dnevno, 7 dni	40 mg, enkratni odmerek	1,03	Priporočljivo je klinično spremljanje bolnikov.
boceprevir 800 mg trikrat dnevno, 7 dni	40 mg, enkratni odmerek	2,3	Priporočljiv je manjši začetni odmerek in klinično spremljanje bolnikov. Med sočasno uporabo z boceprevirjem odmerki atorvastatina ne sme preseči 20 mg na dan.

& Predstavlja razmerje zdravljenj (z atorvastatinom sočasno uporabljano zdravilo v primerjavi z uporabo atorvastatina samega).

Glejte poglavji 4.4 in 4.5 za klinični pomen.

* Vsebuje eno sestavino ali več sestavin, ki zavirajo encim CYP3A4 in lahko povečajo plazemske koncentracije zdravil, ki jih presnavlja encim CYP3A4. Vnos enega 240 ml kozarca grenivkinega soka je zmanjšal 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) zaviralcev reduktaze HMG CoA za 1,3-krat.

** Razmerje na podlagi enega vzorca, odvzetega 8–16 ur po odmerku.

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

	sočasno uporabljeno zdravilo
--	------------------------------

1.3.1	Amlodipine/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

režim odmerjanja atorvastatina	zdravilo/odmerek (mg)	razmerje AUC ^{&}	klinično priporočilo
80 mg enkrat dnevno, 10 dni	digoksin 0,25 mg enkrat dnevno, 20 dni	1,15	Bolnike, ki jemljejo digoksin, je treba ustrezno spremljati.
40 mg enkrat dnevno, 22 dni	peroralni kontraceptivi enkrat dnevno, 2 meseca - noretindron 1 mg - etinilestradiol 35 µg	1,28 1,19	Ni posebnih priporočil.
80 mg enkrat dnevno, 15 dni	* fenazon 600 mg, enkratni odmerek	1,03	Ni posebnih priporočil.
10 mg, enkratni odmerek	tipranavir 500 mg dvakrat dnevno /ritonavir 200 mg dvakrat dnevno, 7 dni	1,08	Ni posebnih priporočil.
10 mg enkrat dnevno, 4 dni	fosamprenavir 1400 mg dvakrat dnevno, 14 dni	0,73	Ni posebnih priporočil.
10 mg enkrat dnevno, 4 dni	fosamprenavir 700 mg dvakrat dnevno /ritonavir 100 mg dvakrat dnevno, 14 dni	0,99	Ni posebnih priporočil.

[&] Predstavlja razmerje zdravljenj (z atorvastatinom sočasno uporabljano zdravilo v primerjavi z uporabo atorvastatina samega).

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Zdravilo Amaloris je med nosečnostjo in dojenjem kontraindicirano.

Ženske v rodni dobi

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

Nosečnost

Varnost pri nosečnicah ni ugotovljena. 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 prekurzor 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 Amaloris ne smejo uporabljati. Zdravljenje z zdravilom Amaloris je treba prekiniti med obdobjem nosečnosti oziroma do takrat, ko je ugotovljeno, da ženska ni noseča (glejte poglavje 4.3).

Če se med zdravljenjem izkaže, da je ženska zanosila, je treba zdravljenje z zdravilom Amaloris nemudoma prekiniti.

Dojenje

1.3.1	Amlodipine/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 amlodipina na dojene otroke ni znan. Ni znano, če se atorvastatin (in njegovi presnovki) izločajo v mleko pri ljudeh. Pri podganah je bila koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v plazmi podobna kot v mleku (glejte poglavje 5.3). Ženske, ki jemljejo zdravilo Amaloris, zaradi možnosti pojava resnih neželenih učinkov ne smejo dobiti 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 študiji na 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.

Atorvastatin, kot sestavina zdravila Amaloris, ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Vendar je treba glede na farmakodinamične lastnosti amlodipina v zdravilu Amaloris pri vožnji ali upravljanju strojev upoštevati možnost omotice, glavobola, utrujenosti ali slabosti (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Varnost fiksne kombinacije amlodipina in atorvastatina so ocenili pri 1.092 bolnikih v dvojno slepih, s placebom kontroliranih študijah sočasnega zdravljenja hipertenzije in dislipidemije. V kliničnih preizkušanjih s fiksno kombinacijo amlodipina in atorvastatina niso opazili neželenih učinkov, specifičnih za to kombinacijo, temveč so bili neželeni učinki omejeni na že prej opisane pri amlodipinu in/ali atorvastatinu (glejte ustrezno preglednico neželenih učinkov spodaj).

V kontroliranih kliničnih preizkušanjih je bila prekinitiv zdravljenja zaradi kliničnih neželenih pojavov ali laboratorijskih nenormalnosti potrebna le pri 5,1 % bolnikov, ki so prejeli amlodipin in atorvastatin, v primerjavi s 4,0 % bolnikov, ki so dobivali placebo.

Naslednji neželeni učinki so navedeni posamezno za amlodipin in atorvastatin v skladu z razvrstitvijo MedDRA po organskih sistemih in pogostnostih.

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost	
		amlodipin	atorvastatin
Infekcijske in parazitske bolezni	nazofaringitis	-	pogosti

1.3.1	Amlodipine/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	levkopenija	zelo redki	-
	trombocitopenija	zelo redki	redki
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	preobčutljivost	zelo redki	pogosti
	anafilaksa	-	zelo redki
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	hipoglikemija	-	občasni
	hiperglikemija*	zelo redki	pogosti
	povečanje telesne mase	občasni	občasni
	zmanjšanje telesne mase	občasni	-
	anoreksija	-	občasni
<i>Psihiatrične motnje</i>	nespečnost	občasni	občasni
	spremembe razpoloženja (vključno z anksioznostjo)	občasni	-
	nočne more	-	občasni
	depresija	občasni	neznana pogostnost
	zmedenost	redki	-
<i>Bolezni živčevja</i>	zaspanost	pogosti	-
	omotica	pogosti	občasni
	glavobol (zlasti na začetku zdravljenja)	pogosti	pogosti
	tremor	občasni	-
	hipestezija, parestezije	občasni	občasni
	sinkopa	občasni	-
	hipertonija	zelo redki	-
	periferna nevropatija	zelo redki	redki
	amnezija	-	občasni
	disgevizija	občasni	občasni
	ekstrapiramidni sindrom	neznana pogostnost	-
	miastenija gravis	-	neznana pogostnost
	<i>Očesne bolezni</i>	zamegljen vid	-
motnje vida (vključno z diplopijo)		pogosti	redki
očesna miastenija		-	neznana pogostnost
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>	tinitus	občasni	občasni
	naglušnost	-	zelo redki
<i>Srčne bolezni</i>	palpitacije	pogosti	-
	angina pectoris	redki	-
	miokardni infarkt	zelo redki	-
	motnje srčnega ritma (vključno z bradikardijo, ventrikularno tahikardijo in atrijsko fibrilacijo)	občasni	-
<i>Žilne bolezni</i>	zardevanje	pogosti	-
	hipotenzija	občasni	-
	vaskulitis	zelo redki	-
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	faringo-laringealna bolečina	-	pogosti
	epistaksa	-	pogosti
	dispneja	pogosti	-

1.3.1	Amlodipine/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	rinitis	občasni	-
	kašelj	občasni	-
	intersticijska bolezen pljuč, zlasti med dolgotrajnim zdravljenjem	-	neznana pogostnost
<i>Bolezni prebavil</i>	hiperplazija dlesni	zelo redki	-
	navzea	pogosti	pogosti
	bolečine v zgornjem in spodnjem delu trebuha	pogosti	občasni
	bruhanje	občasni	občasni
	dispepsija	pogosti	pogosti
	spremembe pri odvajanju blata (vključno z drisko in zaprtostjo)	pogosti	-
	suha usta	občasni	-
	disgevizija	občasni	-
	driska, zaprtost, flatulenca	-	pogosti
	gastritis	zelo redki	-
	pankreatitis	zelo redki	občasni
spahovanje	-	občasni	
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	hepatitis	zelo redki	občasni
	holestaza	-	redki
	odpoved jeter	-	zelo redki
	zlatenica	zelo redki	-
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	bulozni dermatitis, vključno z multiformnim eritemom	zelo redki	redki
	Quinckejev edem	zelo redki	-
	multiformni eritem	zelo redki	-
	alopecija	občasni	občasni
	purpura	občasni	-
	obarvanje kože	občasni	-
	srbenje	občasni	občasni
	izpuščaj	občasni	občasni
	hiperhidroza	občasni	-
	eksantem	občasni	-
	urtikarija	občasni	občasni
	angioedem	zelo redki	redki
	eksfoliativni dermatitis	zelo redki	-
	fotosenzitivnost	zelo redki	-
	Stevens-Johnsonov sindrom	zelo redki	redki
toksična epidermalna nekroliza	neznana pogostnost	redki	
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	oteklost sklepov (vključno z oteklostjo gležnjev)	pogosti	pogosti
	artralgija, mialgija (glejte poglavje 4.4)	občasni	pogosti
	mišični krči, mišični spazmi	pogosti	pogosti
	bolečine v hrbtu	občasni	pogosti
	bolečine v vratu	-	občasni
	bolečine v okončinah	-	pogosti
	utrujenost mišic	-	občasni
	miozitis (glejte poglavje 4.4)	-	redki

1.3.1	Amlodipine/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	rabdomioliza, pretrganje mišice, miopatija (glejte poglavje 4.4)	-	redki
	tendinopatija, v redkih primerih ruptura tetive	-	redki
	imunsko posredovana nekrotizirajoča miopatija (glejte poglavje 4.4.)	-	neznana pogostnost
	sindrom, podoben lupusu	-	zelo redki
<i>Bolezni sečil</i>	mikturicijske motnje, nokturija, pogostejše odvajanje vode	občasni	-
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	impotenca	občasni	občasni
	ginekomastija	občasni	zelo redki
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	edemi	zelo pogosti	občasni
	periferni edemi	-	občasni
	utrujenost	pogosti	občasni
	bolečine v prsnem košu	občasni	občasni
	astenija	pogosti	občasni
	bolečine	občasni	-
	splošno slabo počutje	občasni	občasni
	pireksija	-	občasni
<i>Preiskave</i>	zvišanje jetrnih encimov ALT, AST (običajno kaže na holestazo)	zelo redki	pogosti
	zvišanje CK v krvi (glejte poglavje 4.4)	-	pogosti
	pozitiven izvid belih krvnih celic v urinu	-	občasni

*pri uporabi nekaterih statinov so poročali o sladkorni bolezni: pogostnost bo odvisna od prisotnosti ali odsotnosti dejavnikov tveganja (vrednost glukoze na tešče v krvi $\geq 5,6$ mmol/l, ITM > 30 kg/m², povečana koncentracija 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 fiksne kombinacije amlodipina in atorvastatina pri človeku ni informacij.

Amlodipin

PI_Text049539_3	16.03.2023 - Updated: 09.06.2023	Page 17 of 24
-----------------	----------------------------------	---------------

1.3.1	Amlodipine/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Izkušnje z namernim prevelikim odmerjanjem amlodipina pri človeku so omejene. Hudo preveliko odmerjanje bi lahko povzročilo čezmerno 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. Vsaka hipotenzija zaradi prevelikega odmerjanja amlodipina zahteva nadziranje v kardiološki enoti za intenzivno nego. Za obnovitev žilnega tonusa in krvnega tlaka lahko koristi vazokonstriktor. Ker je amlodipin v veliki meri vezan na beljakovine, dializa verjetno ne bi koristila.

Po prevelikem odmerjanju amlodipina so redko poročali o nekardiogenem pljučnem edemu, ki se lahko pojavi kasneje (24 do 48 ur po zaužitju) in zahteva ventilacijsko podporo. Zgodnji ukrepi oživljanja (vključno s preobremenitvijo s tekočino) za vzdrževanje perfuzije in minutnega volumna srca so lahko sprožilni dejavniki.

Atorvastatin

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje atorvastatina ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika zdraviti simptomatsko in uvesti podporne ukrepe, kot je potrebno. Izvajati je treba teste jetrne funkcije in nadzorovati raven 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: zdravila za zmanjšanje ravni serumskih lipidov, inhibitorji reduktaze HMG CoA, druge kombinacije; ATC oznaka: C10BX03.

Zdravilo Amaloris ima dvojen mehanizem delovanja: združuje učinek dihidropiridinskega antagonista kalcijevih kanalčkov (antagonista kalcijevih ionov/zaviralca počasnih kanalčkov) amlodipina ter zavrtje reduktaze HMG-CoA, ki je učinek atorvastatina. Amlodipin v zdravilu Amaloris zavira transmembranski pretok kalcijevih ionov v žilne gladke mišice in srčno mišico. Atorvastatin v zdravilu Amaloris je selektiven, kompetitiven zaviralec reduktaze HMG-CoA; ta je hitrost omejujoči encim, ki pretvarja 3-hidroksi-3-metilglutaril-koencim A v mevalonat, predhodnik sterolov, vključno s holesterolom.

Učinek amlodipina v fiksni kombinaciji amlodipina in atorvastatina na sistolični krvni tlak se v primerjavi s samim amlodipinom ni spremenil.

Prav tako se ni spremenil učinek atorvastatina v fiksni kombinaciji amlodipina in atorvastatina na holesterol LDL v primerjavi s samim atorvastatinom.

Preizkušanje ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) je randomizirana študija s faktorskim načrtom 2 x 2. Namenjena je primerjavi dveh antihipertenzivnih shem pri skupaj 19.257 bolnikih (krak zniževanja krvnega tlaka – ASCOT-BPLA) ter učinka dodanih 10 mg atorvastatina v primerjavi s placebom pri 10.305 bolnikih (krak zniževanja lipidov – ASCOT-LLA) na srčne dogodke s smrtnim izidom in brez smrtnega izida.

Vpliv atorvastatina na srčne dogodke s smrtnim izidom in brez smrtnega izida so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji (ASCOT-LLA) pri 10.305 hipertenzivnih bolnikih, starih od 40 do 79 let. Bolniki pred tem niso imeli nobenega miokardnega infarkta, se niso zdravili zaradi angine pectoris in so imeli koncentracijo trigliceridov $\leq 6,5$ mmol/l (251 mg/dl). Vsi bolniki so imeli vsaj tri od naslednjih vnaprej določenih dejavnikov srčnožilnega tveganja: moški spol,

1.3.1	Amlodipine/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

starost ≥ 55 let, kajenje, diabetes, anamnezo prezgodnje koronarne srčne bolezni pri sorodniku v prvem kolenu, razmerje celotni holesterol: HDL ≥ 6 , periferno žilno bolezen, hipertrofijo levega prekata, predhoden možganskožilni dogodek, specifične nenormalnosti EKG, proteinurijo/albuminurijo.

Bolnike so zdravili z antihipertenzivnima shemama, ki sta temeljili na amlodipinu (od 5 do 10 mg) ali atenololu (od 50 do 100 mg). Za doseganje nadaljnjih ciljev krvnega tlaka (KT) ($< 140/90$ mmHg pri nediatetikih, $< 130/80$ mmHg pri diabetikih) je bilo v skupini z amlodipinom dovoljeno dodati perindopril (od 4 do 8 mg), v skupini z atenololom pa kalijev bendroflumetiazid (od 1,25 do 2,5 mg). Zdravljenje tretje izbire je bil v obeh krakih doksazosin GITS (*gastrointestinal therapeutic system*) (od 4 do 8 mg). V skupini z atorvastatinom je bilo 5.168 bolnikov (2.584 bolnikov je dobivalo amlodipin, 2.584 bolnikov pa atenolol) in v skupini s placebom 5.137 bolnikov (2.554 bolnikov je dobivalo amlodipin, 2.583 bolnikov pa atenolol).

Kombinacija amlodipina in atorvastatina je statistično pomembno zmanjšala tveganje za sestavljeni primarni opazovani dogodek (koronarna srčna bolezen s smrtnim izidom in miokardni infarkt brez smrtnega izida), in sicer za:

- 53 % (95 % interval zaupanja: od 31 % do 68 %, $p < 0,0001$) v primerjavi s kombinacijo amlodipina in placeba,
- 39 % (95 % interval zaupanja: od 8 % do 59 %, $p < 0,016$) v primerjavi s kombinacijo atenolola in atorvastatina.

Krvni tlak se je statistično pomembno znižal z obema terapevtskima shemama, toda znatno bolj s shemo na temelju amlodipina v kombinaciji z atorvastatinom kakor s shemo na temelju atenolola v kombinaciji z atorvastatinom ($-26,5/-15,6$ mmHg v primerjavi z $-24,7/-13,6$ mmHg). Vrednosti p za razliko med skupinama sta bili 0,0036 (za sistolični krvni tlak) in $< 0,0001$ (za diastolični krvni tlak).

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

Randomizirana, dvojno slepa študija ALLHAT je bila izvedena za primerjavo učinkov amlodipina oz. lizinopрила s klortalidonom kot zdravljenjem prve izbire pri bolnikih z blago do zmerno hipertenzijo.

Randomizirali so 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/z: predhodnim miokardnim infarktom ali možgansko kapjo (> 6 mesecev pred vključitvijo) ali dokumentirano drugo aterosklerotično srčnožilno bolezen (skupno 51,5 %), diabetes tipa 2 (36,1 %), holesterol HDL < 35 mg/dl (11,6 %), elektrokardiografsko ali ehokardiografsko diagnosticirano hipertrofijo levega prekata (20,9 %), trenutno kajenje cigaret (21,9 %).

Glavni opazovani dogodek je bil sestavljen iz koronarne srčne bolezni s smrtnim izidom ali miokardnega infarkta brez smrtnega izida. Glavni opazovani dogodek je v skupini z amlodipinom doseglo 11,3 % bolnikov in v skupini s klortalidonom 11,5 % bolnikov (relativno tveganje 0,98, 95 % IZ [0,90–1,07], $p = 0,65$).

Med sekundarnimi opazovanimi dogodki:

- je bil delež umrljivosti zaradi vseh vzrokov 17,3 % v skupini s klortalidonom in 16,8 % v skupini z amlodipinom (relativno tveganje ob amlodipinu v primerjavi s klortalidonom 0,96, 95 % IZ [0,89–1,02], $p = 0,20$)
- je bila pogostnost srčnega popuščanja (sestavni del sestavljenega kombiniranega srčnožilnega opazovanega dogodka) pomembno 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], $p < 0,001$).

1.3.1	Amlodipine/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Preizkušanje ni pokazalo, da bi bilo katerokoli zdravilo boljše, kar zadeva glavni opazovani dogodek. *A posteriori* opravljena analiza rezultatov pa je pokazala, da amlodipin zmanjša glavni opazovani dogodek (koronarna srčna bolezen s smrtnim izidom in miokardni infarkt brez smrtnega izida) in sekundarni opazovani dogodek (umrljivost zaradi vseh vzrokov) v podobni meri kot klortalidon.

V študiji SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) so vpliv 80 mg atorvastatina na dan oz. placebo na možgansko kap ovrednotili pri 4.731 bolnikih, ki so imeli v preteklih šestih mesecih možgansko kap ali tranzitorno ishemično atako (TIA) in v anamnezi niso imeli koronarne srčne bolezni. Med bolniki je bilo 60 % moških; starost skupine je bila od 21 do 92 let (povprečje: 63 let) in povprečni izhodiščni LDL je bil 3,4 mmol/l (133 mg/dl). Povprečni holesterol LDL je bil 1,9 mmol/l (73 mg/dl) med zdravljenjem z atorvastatinom in 3,3 mmol/l (129 mg/dl) med zdravljenjem s placebom. Mediani čas spremljanja je bil 4,9 leta.

Atorvastatin 80 mg je v primerjavi s placebom zmanjšal tveganje za primarni opazovani dogodek možganske kapi s smrtnim izidom ali brez smrtnega izida za 15 % (razmerje tveganja 0,85; 95 % IZ, 0,72–1,00; $p = 0,05$ ali 0,84; 95 % IZ, 0,71–0,99; $p = 0,03$ po prilagoditvi za izhodiščne dejavnike). Umrljivost zaradi vseh vzrokov je bila med prejemniki atorvastatina 9,1 % (216/2.365) in med prejemniki placebo 8,9 % (211/2.366).

Post hoc analiza je pokazala, da je atorvastatin v odmerku 80 mg v primerjavi s placebom zmanjšal pogostnost ishemične možganske kapi (218/2.365, 9,2 % v primerjavi z 274/2.366, 11,6 %, $p = 0,01$) in povečal pogostnost hemoragične možganske kapi (55/2.365, 2,3 % v primerjavi s 33/2.366, 1,4 %, $p = 0,02$).

- Tveganje za hemoragično možgansko kap je bilo večje pri bolnikih, ki so imeli pred vstopom v študijo hemoragično možgansko kap (7/45 za atorvastatin in 2/48 za placebo; razmerje tveganja 4,06, 95 % IZ, 0,84–19,57), tveganje za ishemično možgansko kap pa je bilo med skupinama podobno (3/45 za atorvastatin in 2/48 za placebo; razmerje tveganja 1,64, 95 % IZ, 0,27–9,82).
- Tveganje za hemoragično možgansko kap je bilo večje pri bolnikih, ki so imeli pred vstopom v študijo lakunaren infarkt (20/708 za atorvastatin in z 4/701 za placebo; razmerje tveganja 4,99, 95 % IZ, 1,71–14,61), vendar je bilo pri teh bolnikih hkrati manjše tveganje za ishemično možgansko kap (79/708 za atorvastatin in 102/701 za placebo; razmerje tveganja 0,76, 95 % IZ, 0,57–1,02). Mogoče je, da je neto tveganje za možgansko kap večje pri bolnikih s predhodnim lakunarnim infarktom, ki dobivajo 80 mg atorvastatina na dan.

V podskupini bolnikov s predhodno hemoragično možgansko kapjo je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov pri atorvastatinu 15,6 % (7/45) v primerjavi z 10,4 % (5/48) pri placebu. V podskupini bolnikov s predhodnim lakunarnim infarktom je bila umrljivost zaradi vseh vzrokov pri atorvastatinu 10,9 % (77/708) v primerjavi z 9,1 % (64/701) pri placebu.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Podatki za fiksno kombinacijo amlodipina in atorvastatina

Po peroralni uporabi so opažali dva ločena vrhova koncentracije v plazmi. Prvi vrh, v 1 uri do 2 urah po uporabi, nastopi zaradi atorvastatina, drugi, od 6 do 12 ur po odmerjanju, pa nastopi zaradi amlodipina. Hitrost in delež absorpcije (biološka uporabnost) amlodipina in atorvastatina v fiksni kombinaciji amlodipina in atorvastatina se pomembneje ne razlikujeta od biološke uporabnosti amlodipina in atorvastatina pri sočasni uporabi tablet enega in drugega.

Biološka uporabnost amlodipina iz fiksne kombinacije amlodipina in atorvastatina se na poln želodec ni spremenila. Hrana sicer zmanjša hitrost absorpcije atorvastatina iz fiksne kombinacije amlodipina in atorvastatina za približno 32 % in njen delež za približno 11 % (ocenjeno s C_{max} in z AUC), vendar so

1.3.1	Amlodipine/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

podobno zmanjšanje koncentracije v plazmi na poln želodec pri atorvastatinu opažali brez zmanjšanja učinka na holesterol LDL (glejte spodaj).

Podatki za amlodipin

Absorpcija: Po peroralni uporabi terapevtskih odmerkov samega amlodipina privede absorpcija do največje koncentracije v plazmi od 6 do 12 ur po odmerku. Ocenjena absolutna biološka uporabnost je med 64 in 80 %. Volumen porazdelitve je približno 21 l/kg. Navzočnost hrane ne spremeni biološke uporabnosti amlodipina.

Porazdelitev: Študije amlodipina *in vitro* so pokazale, da je pri hipertenzivnih bolnikih na beljakovine v plazmi vezanega približno 97,5 % zdravila v obtoku.

Biotransformacija: Amlodipin se s presnovo v jetrih v veliki meri (približno 90 %) spremeni v neaktivne presnovke.

Izločanje: Izločanje amlodipina iz plazme je dvofazno s terminalnim razpolovnim časom izločanja okrog 30–50 ur. Plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je dosežena po 7 do 8 dneh zaporednega odmerjanja. V urinu se izloči 10 % matičnega amlodipina in 60 % amlodipinovih presnovkov.

Podatki za atorvastatin

Absorpcija: Atorvastatin se hitro absorbira in največja koncentracija v plazmi se pojavi v 1 uri do 2 urah. Delež absorpcije se povečuje sorazmerno z odmerkom atorvastatina. Absolutna biološka uporabnost atorvastatina (matičnega zdravila) je približno 12 %, sistemska uporabnost zaviralnega delovanja na reduktazo HMG-CoA pa približno 30 %. Majhno sistemska uporabnost pripisujejo predsystemskega očistku v sluznici prebavil in/ali jetrni presnovi prvega prehoda. Hrana sicer zmanjša hitrost absorpcije zdravila za približno 25 % in njen delež za približno 9 % (ocenjeno s C_{max} in z AUC), toda znižanje holesterola LDL je podobno, ne glede na to, ali je atorvastatin uporabljen s hrano ali brez nje. Koncentracija atorvastatina v plazmi je po uporabi zvečer manjša (za približno 30 % nižji C_{max} in AUC) kot po uporabi zjutraj. Vendar je znižanje holesterola LDL enako, ne glede na to, ob katerem dnevnem času je zdravilo uporabljeno.

Porazdelitev: Povprečni volumen porazdelitve atorvastatina je približno 381 litrov. Atorvastatin je ≥ 95 -odstotno vezan na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija: Atorvastatin se v veliki meri presnovi v orto- in parahidroksilirane derivate in različne betaoksidacijske produkte. 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 pa 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 izločevalni prenašalec glikoprotein P (P-gp) in beljakovino odpornosti pri raku dojke (BCRP), kar lahko omejuje črevesno absorpcijo atorvastatina in njegovo izločanje z žolčem.

Podatki o amlodipinu in atorvastatinu v posebnih skupinah bolnikov

1.3.1	Amlodipine/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Starejši: Čas do največje koncentracije amlodipina v plazmi je pri starejših in mlajših preiskovancih podoben. Pri starejših bolnikih obstaja težnja k zmanjšanju očistka amlodipina, kar ima za posledico zvečanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja. Zvečanje AUC in podaljšanje razpolovnega časa izločanja pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem sta bila takšna, kot je bilo pričakovano za proučevano starostno skupino bolnikov.

Koncentracija atorvastatina v plazmi je pri zdravih starejših osebah (starost ≥ 65 let) večja (približno 40 % večja C_{max} in 30 % večja AUC) kot pri mladih odraslih. Klinični podatki kažejo, da je stopnja znižanja LDL v starejši populaciji pri vseh odmerkih atorvastatina večja kot pri mlajših (glejte poglavje 4.4).

Spol: Koncentracija atorvastatina je pri ženskah drugačna (približno 20 % večja C_{max} in 10 % manjša AUC) kot pri moških. Razlike niso klinično pomembne in učinek zdravila na lipide se med moškimi in ženskami klinično ne razlikuje.

Okvara ledvic: Okvara ledvic nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko amlodipina. Amlodipin se ne dializira, zato lahko bolniki z odpovedjo ledvic dobivajo običajni začetni odmerek amlodipina.

V študijah z atorvastatinom bolezen ledvic ni vplivala na koncentracijo atorvastatina v plazmi ali znižanje holesterola LDL, zato pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic odmerka atorvastatina ni treba prilagajati.

Okvara jeter: Bolniki z zmanjšanim delovanjem jeter imajo znižan očistek amlodipina; posledica je zvečanje AUC za približno 40–60 %. Pri bolnikih z zmerno do hudo motenim delovanjem jeter se terapevtski odziv na atorvastatin ne spremeni, izpostavljenost zdravilu pa se močno poveča. Pri bolnikih s kronično alkoholno boleznijo jeter (Child-Pugh B) je koncentracija atorvastatina v plazmi občutno zvečana (približno 16-krat večja C_{max} in 11-krat večja AUC).

Polimorfizem *SLCO1B1*: Jetrni 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.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Izvedena ni bila nobena predklinična študija s fiksno kombinacijo amlodipina in atorvastatina. Predklinični podatki o amlodipinu na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti ali kancerogenega potenciala niso pokazali posebnega tveganja za človeka. V toksikoloških študijah o vplivu na sposobnost razmnoževanja z amlodipinom so pri podganah opazili daljše trajanje kotenja in večjo perinatalno umrljivost.

Atorvastatin za podgane ni bil genotoksičen (niti *in vitro* niti *in vivo*) in ne kancerogen. Med dveletno študijo na miših je ob največjem uporabljenem odmerku pri samcih porasla pogostnost hepatocelularnega adenoma, pri samicah pa hepatocelularnega karcinoma; ob največjem uporabljenem odmerku je bila sistemska izpostavljenost na podlagi $AUC_{(0-24)}$ od 6- do 11-krat večja kot pri največjem odmerku za človeka. Izsledki študij na živalih kažejo, da lahko zaviralci reduktaze HMG-CoA vplivajo na razvoj zarodka oz. ploda. Če so breje samice dobivale atorvastatin v odmerkih nad 20 mg/kg/dan (klinična sistemska izpostavljenost), je bil razvoj mladičev upočasnen, preživetje neposredno po rojstvu pa manjše. Koncentracija atorvastatina in njegovih aktivnih presnovkov v mleku podgan je bila približno enaka kot v plazmi samic-mater. Atorvastatin v odmerkih do

1.3.1	Amlodipine/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

175 mg/kg/dan pri samcih in do 225 mg/kg/dan pri samicah ni vplival na plodnost in ni bil teratogen.

Škodljiv vpliv na sposobnost za razmnoževanje

Študije vpliva na sposobnost za razmnoževanje na 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 v mg/kg izraženih največjih priporočenih odmerkov za ljudi.

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* v mg/m² izraženega največjega priporočenega 10 mg odmerka za ljudi), 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 v mg/m² izražen odmerek 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.

*temelječ na bolnikovi telesni masi 50 kg

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

polisorbat 80
kalcijev karbonat
premreženi natrijev karmelozat
hidroksipropilceluloza
mikrokristalna celuloza
predgelirani koruzni škrob
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga za 5 mg/10 mg filmsko obložene tablete

hipromeloza (6 cp)
titanov dioksid (E171)
smukec
propilenglikol (E1520)

Filmska obloga za 10 mg/10 mg filmsko obložene tablete

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 3000
smukec
indigotin (E132)

1.3.1	Amlodipine/Atorvastatin
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PVC//Al): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 in 100 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

5 mg/10 mg filmsko obložene tablete: H/13/0158/001-010

10 mg/10 mg filmsko obložene tablete: H/13/0158/011-020

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. 10. 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 6. 3. 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

8. 6. 2023