

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amaloris 10 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Amaloris 10 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg atorvastatiini (atorvastatiinkaltsiumtrihüdraadina) ja 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg atorvastatiini (atorvastatiinkaltsiumtrihüdraadina) ja 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

INN. *Atorvastatinum, amlodipinum.*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Amaloris 10 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on valged, ümmargused, kaksikkumerad, kaldservadega. Tableti mõõdud: ligikaudu 6 mm.
Amaloris 10 mg/10 mg õhukese polümeerikattega tabletid on sinised, ümmargused, kaksikkumerad, kaldservadega. Tableti mõõdud: ligikaudu 6 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kardiovaskulaarsete tüsistuste ennetamine arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel, kellel esineb kolm kardiovaskulaarse riski tegurit, normaalne kuni kergelt suurenenud kolesteroolisisaldus, sümptomiteta südameisheemiatõbi ning mille puhul amlodipiini ja väikeses annuses atorvastatiini kombineeritud kasutamine on kooskõlas kehtivate ravijuhenditega (vt lõik 5.1).

Ravimit tuleb kasutada juhul, kui muudatused dieedis ja teised mittefarmakoloogilised meetmed ei ole andnud soovitud tulemusi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tavaline algannus on 10 mg/5 mg üks kord ööpäevas.

Kui patsient vajab tõhusamat kontrolli vererõhu üle, võib manustada 10 mg/10 mg üks kord ööpäevas.

Annuseid võib võtta ükskõik millal päeva jooksul, koos toiduga või ilma.

Amaloris't võib kasutada eraldi või kombineerituna antihüpertensiivsete ravimitega, kuid seda ei tohi võtta koos teiste kaltsiumikanali blokaatorite ega mõne muu statiiniga.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Amaloris on ägeda maksahaigusega patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidele ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Kasutamine koos teiste ravimitega

Manustamisel koos tsüklosporiiniga ei tohi atorvastatiini annus ületada 10 mg (vt lõik 4.5).

Samaaegselt atorvastatiini ja C-hepatiidi viiruse vastaseid ravimeid elbasviiri/grasopreviiri või tsütomegaloviiruse nakkuse profülaktikaks letermoviiri võtvatel patsientidel ei tohi atorvastatiini annus ületada 20 mg ööpäevas (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Letermoviiri koos tsüklosporiiniga manustavatel patsientidel ei ole atorvastatiini kasutamine soovitatav (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Lapsed

Amaloris'e ohutus ja efektiivsus lastel ning noorukitel ei ole tõestatud. Seetõttu ei ole Amaloris'e kasutamine nendel populatsioonidel soovitatav.

Manustamisviis

Amaloris on suukaudseks kasutamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Amaloris on vastunäidustatud patsientidele:

- kes on ülitundlikud dihidropüridiini*, toimeainete amlodipiini ja atorvastatiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;
- kellel on äge maksahaigus või ebaselge põhjusega püsiv transaminaaside aktiivsuse suurenemine seerumis, mis ületab kolm korda normi ülemise piiri;
- raseduse ja imetamise ajal ning fertiilses eas naistele, kes ei kasuta sobivaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6);
- kombinatsioonis itrakonasooli, ketokonasooli ja telitromütsiiniga (vt lõik 4.5);
- kellel on raske hüpotensioon;
- kellel on šokk (sealhulgas kardiogeenne šokk);
- kellel on südame vasaku vatsakese väljavoolu takistus (nt raske aordistenoos);
- kellel on ägeda müokardiinfarkti järgne hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus;
- keda ravitakse C-hepatiidi viiruse vastaste ravimite glekapreviiri/pibrentasviiriga.

* amlodipiin on dihidropüridiini kaltsiumkanali blokaator

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Südamepuudulikkus

Südamepuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega. Pikaajalises platseebokontrolliga uuringus, mis käsitles raske südamepuudulikkusega (NYHA III ja IV klass) patsientide ravi, registreeriti amlodipiini ravi saavas rühmas märksa rohkem kopsuturse tekkimist kui platseeborühmas (vt lõik 5.1). Kaltsiumkanali blokaatoreid, sealhulgas amlodipiini, tuleb kasutada ettevaatlikult südame paispuudulikkusega patsientidel, kuna need võivad suurendada kardiovaskulaarsete haiguste ja suremuse riski.

Toimed maksale

Maksafunktsiooni näitajate analüüse tuleb teha enne ravi alustamist, seejärel perioodiliselt ravi käigus ning patsientidel, kellel tekivad ükskõik millised maksakahjustustele viitavad nähud või sümptomid.

Transaminaaside aktiivsuse suurenemisel tuleb patsienti jälgida maksafunktsiooni näitajate normaliseerumiseni.

Kui normi ülemist piiri (ingl *upper limit of normal*, ULN) rohkem kui kolm korda ületanud ALAT või ASAT suurenenud sisaldus püsib, tuleb ravi katkestada.

Kahjustatud maksafunktsiooniga patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ning kurvialuse piirkonna väärtused kõrgenenud; soovitatavad annused ei ole kindlaks määratud.

Atorvastatiini sisalduse tõttu tuleb Amaloris't kasutada ettevaatusega patsientidel, kes tarbivad suurtes kogustes alkoholi, maksakahjustusega ja/või varem maksahaigust põdenud patsientidel.

Toimed skeletilihastele

Nagu teised HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, võib ka atorvastatiin mõjutada skeletilihaseid ning põhjustada müalgiat, müosiiti ja müopaatiat, mis harvadel juhtudel võib üle minna rabdomüolüüsiks. Rabdomüolüüsile on iseloomulikud oluliselt suurenenud kreatiinfosfokinaasi (CPK) sisaldus ($> 10 \times$ ULN), müoglobineemia ja müoglobinuuria, mis võivad põhjustada neerupuudulikkust ning harvadel juhtudel lõppeda surmaga.

Kreatiinkinaasi (CK) ja teiste lihaseensüümide sisalduse regulaarne kontrollimine ei ole statiine raviks saavate asümptomaatiliste patsientide puhul soovitatav. Kuid kreatiinkinaasi jälgimine on soovitatav enne ravi alustamist mis tahes statiiniga, rabdomüolüüsi eelsoodumusega patsientidel ja neil, kellel esinevad lihaste sümptomid ning keda samal ajal ravitakse statiiniga (vt allpool).

Ravi ajal või pärast ravi mõnede statiinidega, on väga harva teatatud immuunvahendatud nekrootilise müopaatia (*immune-mediated necrotising myopathy*, IMNM) juhtudest. Kliiniliselt iseloomustab immuunvahendatud nekrootilist müopaatiat proksimaalne lihasnõrkus ja seerumi kreatiinkinaasi taseme tõus, mis püsib hoolimata statiinravi lõpetamisest.

Enne ravi alustamist

Patsientidele, kellel on eelsoodumus rabdomüolüüsi tekkimiseks, tuleb Amaloris't määrata ettevaatusega. Enne statiinravi alustamist tuleb määrata kreatiinkinaasi sisaldust järgmistes olukordades:

- neerukahjustus;
- hüpötüreoidism;
- pärilike lihashaiguste esinemine isiklikus või perekonna anamneesis;
- varem esinenud lihastoksilisus statiinide või fibriinhappe derivaatide kasutamisel;
- anamneesis maksahaigus ja/või kui tarbitakse suuri alkoholikoguseid;
- eakatel patsientidel (vanus > 70 aasta) tuleb määramise vajalikkust kaaluda rabdomüolüüsi soodustavate tegurite olemasolu korral;
- situatsioonid, kus võib esineda plasmakontsentratsiooni suurenemist, näiteks ravimite koostoimed (vt lõik 4.5) ja patsientide erirühmad, sealhulgas geneetilised alarühmad (vt lõik 5.2).

Sellistes olukordades tuleb hinnata ravist saadava võimaliku kasu ja riski suhet ning soovitatav on patsientide kliiniline jälgimine.

Kui esmasel määramisel on kreatiinkinaasi sisaldus oluliselt suurenenud ($> 5 \times$ ULN), ei tohi ravi alustada.

Kreatiinkinaasi määramine

Kreatiinkinaasi ei tohi määrata pärast füüsilist pingutust ega mis tahes muudel tingimustel, mis tõenäoliselt kreatiinkinaasi sisaldust suurendavad, sest see raskendab väärtuse tõlgendamist. Kui kreatiinkinaasi sisaldus on ravi alustamisel oluliselt suurenenud ($> 5 \times$ ULN), tuleb järgneva 5...7 päeva jooksul seda tulemuste kinnitamiseks süstemaatiliselt uuesti määrata.

Ravi ajal

- Patsientidele tuleb öelda, et nad teataksid kohe, kui neil tekib teadmata põhjusel lihaskrambid või nõrkus, eriti kui sellega kaasneb halb enesetunne või palavik.
- Kui sellised sümptomid tekivad ravi ajal Amaloris'ega, tuleb patsiendil määrata kreatiinkinaasi sisaldust. Kui sisaldus on oluliselt suurenenud ($> 5 \times \text{ULN}$), tuleb ravi lõpetada.
- Kui lihassümptomid on rasked ja põhjustavad igapäevast ebamugavust, isegi kui kreatiinkinaasi sisaldus on tõusnud väärtuseni $\leq 5 \times \text{ULN}$, tuleb kaaluda ravi katkestamist.
- Kui sümptomid leevenevad ja kreatiinkinaasi sisaldus normaliseerub, võib kaaluda ravi taasalustamist Amaloris'ega väikseima annusega ja patsienti hoolikalt jälgida.
- Ravi Amaloris'ega tuleb katkestada, kui esineb kreatiinkinaasi sisalduse kliiniliselt oluline suurenemine ($> 10 \times \text{ULN}$) või kui kahtlustatakse või diagnoositakse rabdomüolüüsi.

Amlodipiin ei mõjuta laboratoorseid näitajaid.

Samaaegne ravi teiste ravimpreparaatidega

Nagu teiste statiinide klassi kuuluvate ravimite puhul, on rabdomüolüüsi risk suurem, kui Amaloris't manustada koos teatud ravimitega, mis võivad suurendada atorvastatiini plasmakontsentratsiooni, nt tugevad CYP3A4 inhibiitorid või transportvalgud (nt tsüklosporiin, telitromütsiin, klaritromütsiin, delavirdiin, stiripentool, ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool, posakonasool, letermoviir ja HIV proteaasi inhibiitorid, sealhulgas ritonaviir, lopinaviir, atasanaviir, indinaviir, darunaviir, tipranaviir/ritonaviir jne). Müüopaatia oht võib olla suurem ka siis, kui samal ajal kasutatakse gemfibrosiili või teisi fibriinhappe derivaate, C-hepatiidi viiruse vastaseid ravimeid (botsepreviir, telapreviir, elbasviir/grasopreviir), erütromütsiini, niatsiini, esetimiibi või kolhitsiini. Võimaluse korral tuleb kaaluda nende ravimpreparaatide asemel alternatiivsete (koostoimeteta) ravimeetodite kasutamist.

Kui Amaloris'ega ja nende ravimite samaaegne manustamine on vajalik, tuleb hoolikalt kaaluda samaaegse raviga kaasnevat kasu ja riski. Soovitav on nende patsientide asjakohane kliiniline jälgimine (vt lõik 4.5).

Amaloris't ei tohi manustada koos fusidiinhappe süsteemsete ravimvormidega või 7 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist fusidiinhappega. Patsientidel, kellel peetakse ravi süsteemse fusidiinhappega hädavajalikuks, tuleb kaaluda statiinravi katkestamist kogu fusidiinhappe ravi ajaks. Patsientidel, kes on saanud fusidiinhappe ja statiini kombinatsiooni on teatatud rabdomüolüüsi tekkest (sh mõned fataalsed juhud) (vt lõik 4.5). Patsienti tuleb nõustada, et selliste sümptomite ilmnemisel, nagu lihaskrambid, -valu või -hellus, tuleb otsekohe pöörduda arsti poole.

Statiinraviga võib alustada uuesti 7 päeva pärast viimase fusidiinhappe annuse manustamist.

Erandjuhtudel, kui on vajalik pikaajaline ravi süsteemse fusidiinhappega, nt raskete infektsioonide ravi, tuleb Amaloris'ega ja fusidiinhappe koosmanustamist kaaluda juhtumipõhiselt ja pideva meditsiinilise järelevalve all.

Insuldi ennetamine kolesteroolisisalduse agressiivse vähendamise teel (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL*)

Insuldi alatüüpide *post hoc* analüüsis ilma südame koronaartõveta patsientidel, kellel oli hiljuti olnud insult või transitoorne isheemiline atakk (TIA), esines nendel, kellel alustati ravi 80 mg atorvastatiiniga, rohkem hemorraagilist insulti kui nendel, kes said platseebot. Suurenenud risk oli eriti märgatav patsientidel, kellel hemorraagiline insult või lakunaarne infarkt oli esinenud juba enne uuringusse kaasamist. Varasema hemorraagilise insuldi või lakunaarse infarktiga patsientidel on 80 mg atorvastatiini kasu ja riski suhe ebaselge ja enne ravi alustamist tuleb hoolikalt kaaluda võimaliku hemorraagilise insuldi riski (vt lõik 5.1).

Interstitsiaalne kopsuhaigus

Mõnede statiinide kasutamisel, eriti pikaajalise ravi korral, on teatatud erandlikest interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest (vt lõik 4.8). Selle iseloomulikeks sümptomiteks võivad olla düspnoe,

mitteproduktiivne köha ja üldise tervises seisundi halvenemine (väsimus, kehakaalu langus ja palavik). Kui kahtlustatakse, et patsiendil võib olla tekkinud interstitsiaalne kopsuhaigus, tuleb statiinravi katkestada.

Suhkurtõbi

Mõned tõendid viitavad, et statiinide ravimiklass suurendab vere glükoosisisaldust ning võib mõnedel diabeeti haigestumise kõrge riskiga patsientidel tekitada hüperglükeemia, mis vajab hoolikat jälgimist ja ravi. See ei ole siiski statiinravi lõpetamise põhjuseks, sest statiinid vähendavad omakorda vaskulaarseid riske, mis kaalub üles diabeediriski. Riiklike juhiste kohaselt tuleb riskirühma kuuluvaid patsiente (vere glükoosisisaldus 5,6...6,9 mmol/l tühja kõhuga, kehamassiindeks > 30 kg/m², suurenenud triglütseriidide sisaldus, kõrge vererõhk) jälgida nii kliiniliselt kui ka biokeemilisest aspektist.

Amaloris sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimikombinatsiooniga seotud koostoimed

Andmed ravimi-ravimi koostoime uuringust, milles tervetele isikute manustati 10 mg amlodipiini ja 80 mg atorvastatiini, näitavad, et nende ravimite koosmanustamisel amlodipiini farmakokineetika ei muutu. Amlodipiini toimet atorvastatiini C_{max}-le ei täheldatud, kuid atorvastatiini AUC suurenes amlodipiini manulusel 18% võrra [IC_{90%} (109...127%)].

Atorvastatiini/amlodipiini fikseeritud kombinatsiooni ning teiste ravimitega ei ole ravimite koostoime uuringuid läbi viidud, kuid allpool on kirjeldatud uuringuid, mida on tehtud amlodipiini ja atorvastatiiniga kui eraldi preparaatidega.

Amlodipiiniga seotud koostoimed

Ebasoovitav kombinatsioon

Dantroleen (infusioon): loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmia ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloolumulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloolumulise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiin).

Ekstrapoleerimise tõttu tuleb amlodipiini ja dantroleeni kombinatsiooni vältida (vt lõik 4.4).

Ettevaatust nõudev kombinatsioon

Baklofeen: antihüpertensiivse toime tugevnemine. Vajaduse korral tuleb jälgida arteriaalset vererõhku ja kohandada hüpertensioonivastase ravimi annust.

CYP3A4 inhibiitorid: Amlodipiini kasutamisel koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, asooli tüüpi seenevastased ained, makroliidid nagu nt erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või dilitiaseem) võivad oluliselt tõsta amlodipiini kontsentratsiooni, mistõttu suureneb risk hüpotensiooni tekkeks. Kliiniliselt võivad need farmakokineetilised muutused olla enam väljendunud eakatel. Seetõttu võib vajalikuks osutuda kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

CYP3A4 indutseerijad: samaaegsel manustamisel teadaolevate CYP3A4 indutseerijatega võib amlodipiini plasmakontsentratsioon varieeruda. Seetõttu tuleb nii samaaegse manustamise ajal kui selle järgselt jälgida vererõhku ning kaaluda annuse kohandamist, seda eeskätt tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, liht-naistepuna) puhul.

Ei ole soovitatav kasutada amlodipiini koos greipfruudi või greipfruudi mahlaga, kuna suurenenud

bioaadavuse tõttu võib mõnedel patsientidel vererõhku langetav toime suurened.

Amlodipiini toime teistele ravimitele

Amlodipiini vererõhku langetav toime lisandub teiste vererõhku langetavate ravimite toimele.

Takroliimus: amlodipiiniga koosmanustamisel on risk takroliimuse taseme suurenemiseks veres, kuid selle koostoime farmakokineetiline mehhanism ei ole täielikult teada. Et vältida takroliimuse mürgistust, peab takroliimusega ravitavatel patsientidel, kellele manustatakse ka amlodipiini, jälgima takroliimuse taset veres ning vajadusel takroliimuse annust kohandama.

Imetajate rapamütsiini märklaua (mTOR) inhibiitorid: mTOR inhibiitorid, nagu siroliimus, temsiroliimus ja everoliimus on CYP3A substraadid. Amlodipiin on nõrk CYP3A inhibiitor. Samaaegsel kasutamisel mTOR inhibiitoritega võib amlodipiin suurendada mTOR inhibiitorite kontsentratsiooni.

Kliinilistes koostoime uuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastatiini, digoksiini või varfariini farmakokineetikat.

Kombinatsioonid, mida tuleb arvestada

Uroloogias kasutatavad alfa-1-blokaatorid (prasosiin, alfusosiin, doksasosiin, tamsulosiin, terasosiin): hüpotensiivse toime tugevnemine. Raske ortostaatilise hüpotensiooni risk.

Amifostiin: kõrvaltoimete lisandumise tõttu hüpotensiivse toime tugevnemine.

Imipramiin, antidepressandid, neuroleptikumid: antihüpertensiivse toime tugevnemine ja ortostaatilise hüpotensiooni riski suurenemine (aditiivne toime).

Beetablokaatorid südamepuudulikkuse korral (bisoprolool, karvedilool, metoprolool): hüpotensiooni ja südamepuudulikkuse tekkimise risk patsientidel, kellel on varjatud või kontrollimatu südamepuudulikkus (dihüdropüridiini negatiivne inotroopne toime *in vitro* varieerub sõltuvalt ravimist, mis võivad soodustada beetablokaatorite negatiivset inotroopset toimet). Samaaegne ravi beetablokaatoritega võib minimeerida reflektorset sümpaatilist reaktsiooni, mis käivitub ulatusliku hemodünaamilise tagasilöögi korral.

Kortikosteroidid, tetrakosaktiid: antihüpertensiivse toime nõrgenemine (vee- ja naatriumipeetus kortikosteroidide toime).

Teised antihüpertensiivsed preparaadid: amlodipiini samaaegne kasutamine koos teise hüpertensioonivastase ravimiga (beetablokaator, angiotensiin II blokaator, diureetikum, AKE inhibiitor) võib suurendada amlodipiini hüpotensiivset toimet. Ravi trinitraadi, nitraatide või teiste vasodilataatoritega vajab hoolikat kaalumist.

Sildenafil: ühekordse 100 mg sildenafili annuse manustamisel essentsiaalse hüpertensiooniga patsientidele ei täheldatud mingeid toimeid amlodipiini farmakokineetilistele parameetritele. Kui kasutati amlodipiini ja sildenafili kombinatsiooni, avaldus kummagi toimeaine vererõhku alandav toime teisest sõltumata.

Tsüklosporiin: koostoime uuringuid tsüklosporiini ja amlodipiiniga ei ole tervetel vabatahtlikel või muudel populatsioonidel läbi viidud, välja arvatud siirdatud neeruga patsientidel, kelle puhul täheldati tsüklosporiini kontsentratsiooni suurenemist (keskmine 0%...40%). Siirdatud neeruga amlodipiini saaval patsiendil tuleb kaaluda tsüklosporiini taseme jälgimist ning vajadusel vähendada tsüklosporiini annust.

Koostoime uuringutes on selgunud ka, et ei tsimetidiin, atorvastatiin, alumiiniumi-/magneesiumisoolad ega digoksiin ei mõjutanud amlodipiini farmakokineetikat.

Samal ajal manustatavate ravimpreparaatide mõju atorvastatiinile

Atorvastatiin metaboliseeritakse tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) vahendusel ja on maksa transportvalkude, orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidtransporterite 1B1 (OATP1B1) ja 1B3 (OATP1B3) substraat. Atorvastatiini metaboliidid on OATP1B1 substraadid. On kindlaks tehtud, et atorvastatiin on ka multiravimiresistentsusega seotud valgu 1 (MDR1) ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat, mis võib piirata atorvastatiini imendumist soolestikus ja sapikliirensit (vt lõik 5.2). Samaaegne manustamine CYP3A4 või transportvalke inhibeerivate ravimpreparaatidega võib põhjustada atorvastatiini plasmakontsentratsiooni suurenemist ja suurendada müopaatia tekkimise riski. Risk võib suureneka ka atorvastatiini manustamisel koos teiste müopaatiat tekitada võivate ravimpreparaatidega, nt fibriinhappe derivaatide ja esetimiibiga (vt lõik 4.4).

CYP3A4 inhibiitorid

On näidatud, et tugevate CYP3A4 inhibiitorite kasutamine võib põhjustada atorvastatiini kontsentratsioonide märkimisväärset suurenemist (vt tabel 1 ja allpool olevat täpsemat teavet). Võimaluse korral tuleb koosmanustamist tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt tsüklosporiin, telitromütsiin, klaritromütsiin, delavirdiin, stiripentool, ketokonasool, vorikonasool, itrakonasool, posakonasool, mõned C-hepatiidi viiruse vastased ravimid (nt elbasviir/grasopreviir) ja HIV proteaasi inhibiitorid, sealhulgas ritonaviir, lopinaviir, atasanaviir, indinaviir, darunaviir jne) vältida. Juhtudel, kus nende ravimpreparaatide ja atorvastatiini koosmanustamist ei ole võimalik vältida, tuleb kaaluda atorvastatiini alg- ja maksimumannuste vähendamist ning soovitatav on patsiendi asjakohane kliiniline jälgimine (vt tabel 1).

Mõõdukad CYP3A4 inhibiitorid (nt erütromütsiin, diltiaseem, verapamiil ja flukonasool): võivad suurendada atorvastatiini plasmakontsentratsiooni (vt tabel 1). Erütromütsiini kasutamisel kombinatsioonis statiinidega on täheldatud suurenenud riski müopaatia tekkeks. Koostoime uuringuid amiodarooni või verapamiili toime hindamiseks atorvastatiinile ei ole läbi viidud. On teada, et nii amiodaroon kui ka verapamiil inhibeerivad CYP3A4 aktiivsust ja koosmanustamine atorvastatiiniga võib põhjustada suurenenud ekspositsiooni atorvastatiinile. Seetõttu tuleb samaaegsel manustamisel mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega kaaluda atorvastatiini maksimumannuse vähendamist ja soovitatav on patsiendi asjakohane kliiniline jälgimine. Asjakohane kliiniline jälgimine on soovitatav pärast inhibiitori kasutamise algust või pärast selle annuse kohandamist.

CYP3A4 indutseerijad

Atorvastatiini manustamine samal ajal tsütokroom P450 3A indutseerijatega (nt efavirens, rifampitsiin, naistepuna) võib põhjustada atorvastatiini plasmakontsentratsiooni vähenemist erinevas ulatuses. Rifampitsiini kahetise koostoime mehhanismi tõttu (tsütokroom P450 3A indutseerimine ja hepatotsüütidesse haaramise transporter OATP1B1 inhibeerimine) soovitatakse atorvastatiini koos rifampitsiiniga manustada täpselt ühel ajal, sest atorvastatiini hilisemat manustamist pärast rifampitsiini manustamist on seostatud atorvastatiini plasmakontsentratsiooni märkimisväärse vähenemisega. Rifampitsiini mõju atorvastatiini kontsentratsioonile hepatotsüütides ei ole siiski teada ja kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb ravi efektiivsust patsiendil hoolikalt jälgida.

Transporti inhibiitorid

Transportvalkude inhibiitorid (nt tsüklosporiin, letermoviir) võivad suurendada atorvastatiini süsteemset ekspositsiooni (vt tabel 1). Hepatotsüütidesse haaramise transporterite inhibeerimise mõju atorvastatiini kontsentratsioonidele hepatotsüütides ei ole teada. Kui samaaegne manustamine on vältimatu, on soovitatav annust vähendada ja ravi tõhusust patsiendil jälgida (vt tabel 1).

Atorvastatiini kasutamine ei ole soovitatav patsientidel, kes võtavad letermoviiri koos tsüklosporiiniga (vt lõik 4.4).

Gemfibrosiil/fibriinhappe derivaadid

Ainult fibriinhappe derivaatide kasutamine on vahetevahel seotud lihahäiretega, sealhulgas rabdomüolüüsiga. Atorvastatiini ja fibriinhappe derivaatide samaaegne kasutamine võib suurendada nende häirete tekkimise riski. Kui samaaegne manustamine on vältimatu, tuleb kasutada väikseimat

atorvastatiini annust, mis on ravitulemuse saavutamiseks vajalik, ja patsiente tuleb kohaselt jälgida (vt lõik 4.4).

Esetimiib

Ainult esetimiibi kasutamine on seotud lihashäiretega, sealhulgas rabdomüolüüsiga. Seetõttu võib atorvastatiini ja esetimiibi samaaegne kasutamine suurendada nende häirete tekkimise riski. Soovitatakse patsientide kohane kliiniline jälgimine.

Kolestipool

Atorvastatiini ja kolestipooli koosmanustamisel oli atorvastatiini ning selle aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioon väiksem (atorvastatiini kontsentratsiooni suhtarv: 0,74). Toime lipiididele oli atorvastatiini ja kolestipooli koosmanustamisel siiski tugevam kui kummagi ravimpreparaadi eraldi manustamisel.

Fusidiinhape

Süsteemse fusidiinhappe manustamisel koos statiinidega võib suurened müopaatia, sealhulgas rabdomüolüüsi, risk. Selle koostoime mehhanism (kas farmakodünaamiline või farmakokineetiline või mõlemad) on veel teadmata. Seda kombinatsiooni saavatel patsientidel on teatatud rabdomüolüüsi tekkest (sh mõned fataalsed juhud).

Kui süsteemne ravi fusidiinhappega on vajalik, tuleb kogu fusidiinhappe ravi ajaks atorvastatiini manustamine katkestada. Vt ka lõik 4.4.

Kolhitsiin

Kuigi koostoime uuringuid atorvastatiini ja kolhitsiiniga ei ole teostatud, on atorvastatiini ja kolhitsiini koosmanustamisel teatatud müopaatia juhtudest, mistõttu tuleb atorvastatiini määramisel koos kolhitsiiniga rakendada ettevaatust.

Atorvastatiini mõju samal ajal manustatavatele ravimpreparaatidele

Digoksiin

Mitmete digoksiini annuste ja 10 mg atorvastatiini koosmanustamisel digoksiini püsikontsentratsioon veidi suurenes. Digoksiini võtvaid patsiente tuleb vastavalt jälgida.

Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid

Atorvastatiini ja suukaudsete kontratseptiivide koosmanustamisel suurenevad noretindrooni ja etüüülöstradioli plasmakontsentratsioonid.

Varfariin

Pikaajalist varfariiniga ravi saavate patsientidega tehtud kliinilises uuringus põhjustas ööpäevas 80 mg atorvastatiini manustamine koos varfariiniga manustamise esimesel neljal päeval protrombiiniaja vähest lühenemist ligikaudu 1,7 sekundi võrra, mis normaliseerus atorvastatiini ravi 15 päeva jooksul. Ehkki kliiniliselt olulistest hüübimisvastastest koostoimetest on teatatud väga harva, tuleb kumariin-antikoagulantidega ravitavatel patsientidel määrata protrombiiniaeg enne ravi algust atorvastatiiniga ja piisava sagedusega ravi varases järgus, et välistada oluliste muutuste tekkimist protrombiiniajas. Pärast püsiva protrombiiniaja dokumenteerimist võib protrombiiniaegu edaspidi jälgida ajavahemike tagant, mida soovitatakse tavaliselt kumariin-antikoagulantidega ravitavate patsientide puhul. Kui atorvastatiini annust muudetakse või ravi katkestatakse, tuleb sama protseduur uuesti läbi teha. Atorvastatiini ravi ei ole seostatud verejooksude ega protrombiiniaja muutustega patsientidel, kes ei kasuta antikoagulante.

Tabel 1. Samaaegselt manustatavate ravimpreparaatide mõju atorvastatiini farmakokineetikale

| Samaaegselt kasutatud ravim ja annustamis skeem | Atorvastatiin | | |
|---|---|------------------------------|---|
| | Annus (mg) | AUC suhtarv ^{&} | Kliiniline soovitus [#] |
| Glekapreviir 400 mg OD/ pibrentasviir 120 mg OD, 7 päeva | 10 mg OD, 7 päeva | 8,3 | Samaaegne manustamine glekapreviiri või pibrentasviiri sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). |
| Tipranaviir 500 mg BID/ ritonaviir 200 mg BID 8 päeva (14. kuni 21. päeval) | 40 mg esimesel päeval, 10 mg 20. päeval | 9,4 | Kui on vaja manustada samal ajal atorvastatiiniga, ei tohi atorvastatiini ööpäevane annus ületada 10 mg. Soovitatav on patsiente kliiniliselt jälgida |
| Telapreviir 750 mg iga 8 tunni järel, 10 päeva | 20 mg, SD | 7,9 | |
| Tsüklosporiin 5,2 mg/kg ööpäevas, stabiilne annus | 10 mg OD, 28 päeva jooksul | 8,7 | |
| Lopinaviir 400 mg BID/ ritonaviir 100 mg BID, 14 päeva | 20 mg OD, 4 päeva jooksul | 5,9 | Spetsiifilised soovitusud puuduvad. Amaloris sisaldab 10 mg atorvastatiini. |
| Klaritromütsiin 500 mg BID, 9 päeva | 80 mg OD, 8 päeva jooksul | 4,4 | |
| Sakvinaviir 400 mg BID/ ritonaviir (300 mg BID 5. kuni 7. päevani, suurendada annust 400 mg- ni BID 8. päeval), 4. kuni 18. päeval 30 min pärast atorvastatiini manustamist | 40 mg OD, 4 päeva jooksul | 3,9 | Spetsiifilised soovitusud puuduvad. Amaloris sisaldab 10 mg atorvastatiini. |
| Darunaviir 300 mg BID/ ritonaviir 100 mg BID, 9 päeva | 10 mg OD, 4 päeva jooksul | 3,4 | |
| Itrakonasool 200 mg OD, 4 päeva | 40 mg, SD | 3,3 | |
| Fosamprenaviir 700 mg BID/ ritonaviir 100 mg BID, 14 päeva | 10 mg OD, 4 päeva | 2,5 | |
| Fosamprenaviir 1400 mg BID, 14 päeva | 10 mg OD, 4 päeva jooksul | 2,3 | |
| Elbasviir 50 mg OD/ grasopreviir 200 mg OD, 13 päeva | 10 mg SD | 1,95 | Samaaegsel manustamisel elbasviiri või grasopreviiri sisaldavate ravimitega ei tohi atorvastatiini ööpäevane annus ületada 20 mg. |
| Letermoviir 480 mg OD, 10 päeva | 20 mg SD | 3,29 | Samaaegsel manustamisel letermoviiri sisaldavate ravimitega ei tohi atorvastatiini ööpäevane annus ületada 20 mg. |
| Nelfinaviir 1250 mg BID, 14 päeva | 10 mg OD, 28 päeva jooksul | 1,74 | Spetsiifilised soovitusud puuduvad. |
| Greibimahl 240 ml OD* | 40 mg, SD | 1,37 | Atorvastatiini ja greibimahla suurte koguste koosmanustamine ei ole soovitatav. |
| Diltiaseem 240 mg OD, 28 päeva | 40 mg, SD | 1,51 | Patsientide kohane kliiniline jälgimine on soovitatav pärast diltiaseemi kasutamise algust ja pärast selle annuse kohandamist. |
| Erütromütsiin 500 mg QID, 7 päeva | 10 mg, SD | 1,33 | Soovitatav on patsiente kliiniliselt jälgida. |

| | | | |
|---|----------------------------|--------|---|
| Tsimeidiin 300 mg QID, 2 nädalat | 10 mg OD, 2 nädala jooksul | 1,00 | Spetsiifilised soovitusud puuduvad. |
| Kolestipool 10 g BID, 24 nädalat | 40 mg OD, 8 nädala jooksul | 0,74** | Spetsiifilised soovitusud puuduvad. |
| Magneesium- ja alumiiniumhüdrosiidide antatsiidid suspensioonid 30 ml QID, 17 päeva | 10 mg OD, 15 päeva | 0,66 | Spetsiifilised soovitusud puuduvad. |
| Efavirens 600 mg OD, 14 päeva | 10 mg, 3 päeva jooksul | 0,59 | Spetsiifilised soovitusud puuduvad. |
| Rifampitsiin 600 mg OD, 7 päeva (koosmanustatuna) | 40 mg, SD | 1,12 | Kui atorvastatiini ja rifampitsiini samaaegset manustamist ei saa vältida, on soovitatav neid täpselt ühel ajal manustada ja patsienti kliiniliselt jälgida. |
| Rifampitsiin 600 mg OD, 5 päeva (eraldi annused) | 40 mg, SD | 0,20 | |
| Gemfibrosiil 600 mg BID, 7 päeva | 40 mg, SD | 1,35 | Soovitatav on patsiente kliiniliselt jälgida. |
| Fenofibraat 160 mg OD, 7 päeva | 40 mg, SD | 1,03 | Soovitatav on patsiente kliiniliselt jälgida. |
| Botsepreviir 800 mg TID, 7 päeva | 40 mg, SD | 2,3 | Soovitatav on patsiente kliiniliselt jälgida ja kasutada väikseimat algannust. Atorvastatiini ööpäevane annus ei tohi koosmanustamisel botsepreviiriga ületada 20 mg. |

& Väljendab ravide suhtarvu (koosmanustatud ravim koos atorvastatiiniga vs atorvastatiini monoterapia).

Kliinilist olulisust vt lõikudest 4.4 ja 4.5.

* Sisaldab üht või rohkemat ühendit, mis inhibeerivad CYP3A4 ja võivad suurendada CYP3A4 poolt metaboliseeritavate ravimpreparaatide plasmakontsentratsiooni. 240 ml klaasitäie greibimahla manustamine põhjustas samuti aktiivse ortohüdrosümetaboliidi kõveraalse pindala (AUC) vähenemist 20,4% võrra. Greibimahla suured kogused (5 päeva jooksul üle 1,2 liitri päevas) suurendasid atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide kõveraallust pindala 2,5 korda.

** Suhtarv tugineb ühel proovil, mis koguti 8...16 tunni möödumisel manustamisest.

OD = üks kord ööpäevas; SD = ühekordne annus; BID = kaks korda ööpäevas; TID = kolm korda ööpäevas; QID = neli korda ööpäevas

Tabel 2. Atorvastatiini mõju samal ajal manustatavate ravimpreparaatide farmakokineetikale

| Atorvastatiin ja annustamisskeem | Samaaegselt manustatav ravimpreparaat | | |
|--|---|------------------------------|---|
| | Ravimpreparaat/annus (mg) | AUC suhtarv ^{&} | Kliiniline soovitus |
| 80 mg üks kord ööpäevas 10 päeva jooksul | Digoksiin 0,25 mg üks kord ööpäevas, 20 päeva | 1,15 | Digoksiini kasutavad patsiendid vajavad vastavat jälgimist. |
| 40 mg üks kord ööpäevas 22 päeva jooksul | Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid üks kord ööpäevas, 2 kuud - noretindroon 1 mg - etünnüülöstradiool 35 mikrogrammi | 1,28 1,19 | Spetsiifilised soovitusud puuduvad. |
| 80 mg üks kord ööpäevas 15 päeva jooksul | * Fenasoon 600 mg üksikannus | 1,03 | Spetsiifilised soovitusud puuduvad |
| 10 mg, ühekordne annus | Tipranaviir 500 mg kaks korda ööpäevas/ritonaviir 200 mg kaks korda ööpäevas, 7 päeva | 1,08 | Spetsiifilised soovitusud puuduvad |

| | | | |
|----------------------------------|---|------|------------------------------------|
| 10 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva | Fosamprenaviir 1400 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva | 0,73 | Spetsiifilised soovitused puuduvad |
| 10 mg üks kord ööpäevas, 4 päeva | Fosamprenaviir 700 mg kaks korda ööpäevas/ritonaviir 100 mg kaks korda ööpäevas, 14 päeva | 0,99 | Spetsiifilised soovitused puuduvad |

& Väljendab ravide suhtarvu (koosmanustatud ravim koos atorvastatiiniga vs atorvastatiini monoterapia).

* Atorvastatiini ja fenasooni korduv koosmanustamine mõjutas fenasooni kliirensit vähe või ei mõjutanud üldse.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Amaloris on vastunäidustatud raseduse ja rinnaga toitmise ajal.

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.3).

Rasedus

Ohutust rasedatele ei ole tõestatud. Rasedatel ei ole läbi viidud kontrollitud kliinilisi uuringuid atorvastatiiniga. Harvadel juhtudel on kirjeldatud kaasasündinud väärarenguid pärast emakasisest kokkupuudet HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega. Loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

Ema ravimine atorvastatiiniga võib vähendada kolesterooli biosünteesi eelühendiks oleva mevalonaadi sisaldust lootel. Ateroskleroos on krooniline protsess ja lipiidide sisaldust vähendavate ravimpreparaatide kasutamise katkestamine raseduse ajaks ei mõjuta eriti primaarse hüperkolesteroleemiaga seonduvaid pikaajalisi riske.

Neil põhjustel ei tohi Amaloris't kasutada rasedad, rasestuda soovivad naised või naised, kes kahtlustavad, et on rasedad. Ravi Amaloris'ega tuleb katkestada raseduse lõpuni või kuni on kindaks tehtud, et naine ei ole rase (vt lõik 4.3).

Raseduse avastamisel ravi ajal tuleb ravi Amaloris'ega kohe katkestada.

Imetamine

Amlodipiin eritub rinnapiima. Hinnanguliselt jääb imiku saadav annus ema annusega võrreldes kvartiilide vahemikku 3...7%, maksimaalselt 15%. Amlodipiini toime imikutele ei ole teada. Ei ole teada, kas atorvastatiin (ja selle metaboliidid) erituvad rinnapiima. Rottidel on atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide kontsentratsioon vereplasmas ning piimas samasugune (vt lõik 5.3). Tingituna tõsiste kõrvaltoimete tekkimise võimalusest ei tohi Amaloris't võtavad naised oma lapsi imetada (vt lõik 4.3). Imetamise ajal on atorvastatiini kasutamine vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Loomkatsetes ei olnud atorvastatiinil mõju isas- ega emasloomade viljakusele (vt lõik 5.3).

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatoosidide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati toimet isaslooma viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid atorvastatiini/amlodipiini fikseeritud kombinatsiooni toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud.

Amaloris' es sisalduval atorvastatiinil on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Kuid Amaloris' es sisalduva amlodipiini farmakodünaamiliste omaduste alusel tuleb autojuhtimisel või masinate käsitlemisel arvestada peeringluse, peavalu, väsimuse või iivelduse võimaliku esinemisega (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Amlodipiini ja atorvastatiini fikseeritud kombinatsiooni ohutust on hinnatud 1092 patsiendil topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus, milles neil raviti samal ajal nii hüpertensiooni kui ka düslipideemiat. Amlodipiini ja atorvastatiini fikseeritud kombinatsiooni kliinilistes uuringutes ei ole täheldatud sellest konkreetsest kombinatsioonist tingitud kõrvaltoimeid. Kõrvaltoimed on piirdunud nendega, millest teatati eelnevalt amlodipiini ja/või atorvastatiini puhul (vt vastavaid kõrvaltoimete tabeleid allpool).

Kontrollitud kliinilistes uuringutes katkestas ravi kliiniliste kõrvaltoimete või laboratoorsete näitajate kõrvalekallete tõttu ainult 5,1% patsientidest, keda raviti nii amlodipiini kui ka atorvastatiiniga, võrreldes 4,0%-ga patsientidest, kellele anti platseebot.

Järgmised kõrvaltoimed, mis on MedDRA klassifikatsiooni järgi esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kaupa, on toodud amlodipiini ja atorvastatiini puhul eraldi.

- Väga sage ($\geq 1/10$)
- Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
- Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)
- Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
- Väga harv ($< 1/10\ 000$)
- Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

| MedDRA organsüsteemi klass | Kõrvaltoimed | Esinemissagedus | |
|---|-------------------------------|-----------------|---------------|
| | | Amlodipiin | Atorvastatiin |
| <i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i> | Nasofarüingit | - | Sage |
| <i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i> | Leukopeenia | Väga harv | - |
| | Trombotsütopeenia | Väga harv | Harv |
| <i>Immuunsüsteemi häired</i> | Ülitundlikkus | Väga harv | Sage |
| | Anafülaksia | - | Väga harv |
| <i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i> | Hüpoglükeemia | - | Aeg-ajalt |
| | Hüperglükeemia* | Väga harv | Sage |
| | Kehakaalu suurenemine | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt |
| | Kehakaalu vähenemine | Aeg-ajalt | - |
| | Anoreksia | - | Aeg-ajalt |
| <i>Psühhiaatrilised häired</i> | Unetus | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt |
| | Meeleolu muutused (sh ärevus) | Aeg-ajalt | - |
| | Hirmuunenäod | - | Aeg-ajalt |
| | Depressioon | Aeg-ajalt | Teadmata |
| | Segasus | Harv | - |
| <i>Närvisüsteemi häired</i> | Unisus | Sage | - |
| | Peeringlus | Sage | Aeg-ajalt |
| | Peavalu (eriti ravi alguses) | Sage | Sage |
| | Treemor | Aeg-ajalt | - |
| | Minestus | Aeg-ajalt | - |
| | Hüpoesteesia, paresteesia | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt |
| | Hüpertoonია | Väga harv | - |
| | Perifeerne neuropaatia | Väga harv | Harv |
| | Amneesia | - | Aeg-ajalt |

| | | | |
|---|---|-----------|-----------|
| | Maitsetundlikkuse häired (düsgeusia) | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt |
| | Ekstrapüramidaalsündroom | Teadmata | - |
| <i>Silma kahjustused</i> | Ähmane nägemine | - | Aeg-ajalt |
| | Nägemishäired (sh kahelinägemine) | Sage | Harv |
| <i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i> | Tinnitus | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt |
| | Kuulmislangus | - | Väga harv |
| <i>Südame häired</i> | Palpitatsioonid | Sage | - |
| | Stenokardia | Harv | - |
| | Müokardiinfarkt | Väga harv | - |
| | Arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade fibrillatsioon) | Aeg-ajalt | - |
| <i>Vaskulaarsed häired</i> | Nahaõhetus | Sage | - |
| | Hüpotensioon | Aeg-ajalt | - |
| | Vaskuliit | Väga harv | - |
| <i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i> | Farüngolarüngeaalne valu | - | Sage |
| | Ninaverejooks | - | Sage |
| | Düspnoe | Sage | - |
| | Riniit | Aeg-ajalt | - |
| | Köha | Aeg-ajalt | - |
| | Interstitsiaalne kopsuhaigus, eriti pikaajalise ravi puhul | - | Teadmata |
| <i>Seedetrakti häired</i> | Igemete hüperplaasia | Väga harv | - |
| | Iiveldus | Sage | Sage |
| | Üla- ja alakõhu valu | Sage | Aeg-ajalt |
| | Oksendamine | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt |
| | Düspepsia | Sage | Sage |
| | Muutused sooletegevuses (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus) | Sage | - |
| | Suukuivus | Aeg-ajalt | - |
| | Maitsetundlikkuse häired (düsgeusia) | Aeg-ajalt | - |
| | Kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhupuhitus | - | Sage |
| | Gastriit | Väga harv | - |
| | Pankreatiit | Väga harv | Aeg-ajalt |
| | Röhitsus | - | Aeg-ajalt |
| <i>Maksa ja sapiteede häired</i> | Hepatiit | Väga harv | Aeg-ajalt |
| | Kolestaas | - | Harv |
| | Maksapuudulikkus | - | Väga harv |
| | Kollasus | Väga harv | - |
| <i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i> | Bulloosne dermatiit, sh multiformne erüteem | Väga harv | Harv |
| | Quincke ödeem | Väga harv | - |
| | Multiformne erüteem | Väga harv | - |
| | Alopeetsia | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt |
| | Purpur | Aeg-ajalt | - |
| | Naha värvuse muutus | Aeg-ajalt | - |
| | Sügelus | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt |
| | Lööve | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt |
| | Hüperhidroos | Aeg-ajalt | - |
| | Eksanteem | Aeg-ajalt | - |
| | Urtikaaria | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt |
| | Angioneurootiline ödeem | Väga harv | Harv |

| | | | |
|--|--|-----------|-----------|
| | Eksfoliatiivne dermatiit | Väga harv | - |
| | Valgustundlikkus | Väga harv | - |
| | Stevensi-Johnsoni sündroom | Väga harv | Harv |
| | Toksiline epidermaalne nekrolüüs | Teadmata | Harv |
| <i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i> | Liigeste turse (sh pahklude turse) | Sage | Sage |
| | Artralgia, müalgia (vt lõik 4.4) | Aeg-ajalt | Sage |
| | Lihaskrambid, lihaste spasmid | Sage | Sage |
| | Seljavalu | Aeg-ajalt | Sage |
| | Kaelavalu | - | Aeg-ajalt |
| | Valu jäsemetes | - | Sage |
| | Lihaväsimus | - | Aeg-ajalt |
| | Müosiit (vt lõik 4.4) | - | Harv |
| | Rabdomüolüüs, lihasrebend, müopaatia (vt lõik 4.4) | - | Harv |
| | Tendinopaatia, harva kõõluserebendiga | - | Harv |
| | Immuunvahendatud nekrootiline müopaatia (vt lõik 4.4) | - | Teadmata |
| | Luupusesarnane sündroom | - | Väga harv |
| <i>Neerude ja kuseteede häired</i> | Urineerimishäired, nüktuuria, sagenenud urineerimine | Aeg-ajalt | - |
| <i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i> | Impotentsus | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt |
| | Günekomastia | Aeg-ajalt | Väga harv |
| <i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i> | Turse | Väga sage | Aeg-ajalt |
| | Perifeerne turse | - | Aeg-ajalt |
| | Väsimus | Sage | Aeg-ajalt |
| | Valu rinnus | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt |
| | Asteenia | Sage | Aeg-ajalt |
| | Valu | Aeg-ajalt | - |
| | Halb enesetunne | Aeg-ajalt | Aeg-ajalt |
| | Püreksia | - | Aeg-ajalt |
| <i>Uuringud</i> | Maksaensüümide aktiivsuse tõus,alaniinaminotransferaasi ja aspartaaminotransferaasi sisalduse suurenemine (enamasti vastab kolestaasile) | Väga harv | Sage |
| | Vere kreatiinkinaasi suurenenud sisaldus (vt lõik 4.4) | - | Sage |
| | Valgete vereliblede leidumine uriinis | - | Aeg-ajalt |

* mõnede statiinidega on teatatud suhkurtõvest: esinemissagedus sõltub riskitegurite olemasolust või puudumisest (vere glükoosisisaldus $\geq 5,6$ mmol/l tühja kõhuga, kehamassiindeks > 30 kg/m², suurenenud triglütseriidide sisaldus, anamneesis kõrge vererõhk).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puudub teave atorvastatiini/amlodipiini fikseeritud kombinatsiooni üleannustamise kohta inimestel.

Amlodipiin

Andmed amlodipiini tahtliku üleannustamise kohta inimestel on piiratud. Suur üleannustamine võib põhjustada ülemäärast perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalikku reflektoorseid tahhükardiat. On teatatud märkimisväärsest ja tõenäoliselt pikaajalisest süsteemsest hüpotensioonist kuni ning sealhulgas fataalselt lõppenud šokini. Igasugune hüpotensioon amlodipiini üleannustamise tõttu nõuab jälgimist kardiointensiivravi osakonnas. Veresoonte toonuse ja vererõhu taastamiseks võib manustada vasokonstriktorit. Kuna amlodipiin on tugevalt valkudega seotud, ei ole dialüüsist tõenäoliselt kasu.

Amlodipiini üleannustamise tulemusena on harva teatatud mittekardiogeensest kopsutursest, mis võib ilmnedu hilineunud algusega (24...48 tundi pärast manustamist) ja vajada ventilatsiooni toetamist. Varased elustavad meetmed (sealhulgas vedeliku ülekoormus) perfusiooni ja südame väljutusmahu säilitamiseks võivad olla seisundit süvendavad tegurid.

Atorvastatiin

Atorvastatiini üleannustamise puhul ei ole spetsiifilist ravi. Üleannustamise korral tuleb patsienti ravida sümptomaatiliselt ja vajaduse korral kasutada toetavaid meetmeid. Jälgida tuleb maksafunktsiooni analüüsi ja seerumis kreatiinkinaasi taset. Ulatusliku seondumise tõttu plasmavalkudega ei ole oodata, et hemodialüüs atorvastatiini kliirensit oluliselt kiirendaks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: lipiidisisaldust muutvad ained, teised HMG-CoA -reduktaasi inhibiitorite kombinatsioonid; ATC kood: C10BX03.

Amaloris'el on kahetine toime mehhanism: amlodipiinil kui dihidropüridiini derivaadil on kaltsiumikanaleid blokeeriv (kaltsiumiioonide antagonist või aeglase kaltsiumikanali blokaator) toime ja atorvastatiinil HMG-CoA reduktaasi inhibeeriv toime. Amaloris'e amlodipiinikomponent inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sissevoolu veresoone silelihastesse ja südamelihasesse. Amaloris'e atorvastatiinikomponent on HMG-CoA reduktaasi selektiivne konkureeriv inhibiitor. HMG-CoA reduktaas on ensüüm, mis reguleerib 3-hüdroksü-3-metüülglutarüülkoensüümi A steroolide (sh kolesterool) eelühendiks mevalonaadiks muundamise kiirust.

Atorvastatiini/amlodipiini fikseeritud kombinatsiooni puhul ei ole täheldatud mingit amlodipiini süstoolsele vererõhule avaldatava toime modifitseerumist võrreldes ainult amlodipiiniga.

Samuti ei ole atorvastatiini/amlodipiini fikseeritud kombinatsiooni puhul täheldatud mingit atorvastatiini LDL-C-le avaldatava toime modifitseerumist võrreldes ainult atorvastatiiniga.

ASCOT (*The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*) on randomiseeritud 2 × 2 faktoriaalse ülesehitusega uuring, milles võrreldakse nii kahte antihüpertensiivset raviskeemi kokku 19 257 patsiendil (vererõhku langetav rühm – ASCOT-BPLA) kui ka 10 mg atorvastatiini lisamise mõju võrreldes platseeboga 10 305 patsiendil (lipiide vähendav rühm – ASCOT-LLA) letaalsete ja mitteletaalsete koronaarhaiguste puhul.

Atorvastatiini toimet letaalsetele ja mitteletaalsetele koronaarhaigustele hinnati randomiseeritud topelpimedada platseebokontrolliga uuringus (ASCOT-LLA) 10 305-l hüpertensiivsel patsiendil vanuses 40...79 aastat, kellel ei ole olnud müokardiinfarkti ja kes ei olnud saanud stenokardia ravi ning kelle üldkolesterool oli ≤ 6,5 mmol/l (251 mg/dl). Kõigil patsientidel oli vähemalt 3 järgnevatest enne määratud kardiovaskulaarse riski teguritest: meessugu, vanus (≥ 55 aastat), suitsetamine, diabeet, anamneesis varane koronaartõbi esimese astme sugulasel, üldkolesterooli ja HDL suhe ≥ 6, perifeersete veresoonte haigus, vasaku vatsakese hüpertroofia, varasem tserebrovaskulaarne häire, spetsiifilised kõrvalekalded EKG-l, proteiinuuria/albumiinuuria.

Patsiente oli ravitud antihüpertensiivse raviskeemiga, mis põhines amlodipiinil (5...10 mg) või

atenoloolil (50...100 mg). Sihiks seatud vererõhuväärtuste saavutamiseks (< 140/90 mmHg mittediabeetikuil, < 130/80 mmHg diabeediga patsientidel) võidi amlodipiinirühmas lisada perindopriili (4...8 mg) ja atenoloolirühmas bendroflumetiasiidkaaliumi (1,25...2,5 mg). Kolmanda valiku ravim oli doksasosiin (4...8 mg) mõlemas rühmas. Atorvastatiinirühmas oli 5168 patsienti (2584 patsienti said amlodipiini ja 2584 patsienti atenolooli) ja 5137 platseeborühmas (2554 patsienti said amlodipiini ja 2583 patsienti said atenolooli).

Amlodipiini ja atorvastatiini kombinatsiooni tulemusel vähenes esmase kombineeritud tulemusnäitajana märgatavalt letaalse lõppega koronaarhaiguse ja mitteletaalse müokardiinfarkti risk:

- 53% (95% usaldusvahemik 31...68%, $p < 0,0001$) võrreldes amlodipiin + platseebo,
- 39% (95% usaldusvahemik 8...59%, $p < 0,016$) võrreldes atenolool + atorvastatiin.

Vererõhk langes oluliselt mõlema raviskeemiga ja oluliselt rohkem amlodipiinil põhineva raviskeemi pluss atorvastatiiniga kui atenolooli pluss atorvastatiiniga (vastavalt $-26,5 / -15,6$ mmHg vs. $-24,7 / -13,6$ mmHg). Kahe rühma vaheliste erinevuste p-väärtused oli 0,0036 (süstoolse vererõhu puhul) ja $< 0,0001$ (diastoolse vererõhu puhul).

Uuring ALLHAT

Et võrrelda amlodipiini või lisinopriili toimeid kloortalidooniga esmavaliku ravimina kerge kuni mõõduka hüpertensiooniga patsientidel, viidi läbi randomiseeritud topeltpime uuring, mida nimetati uuringuks ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*).

Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiivset patsienti vanuses 55 aastat või rohkem ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aasta jooksul. Patsientidel oli vähemalt üks täiendav koronaartõve riskitegur, sealhulgas varasem müokardiinfarkt või insult (> 6 kuud enne värbamist) või dokumenteeritud muu ateroskleroosiline SVH (üldse 51,5%), II tüüpi diabeet (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), elektrokardiogrammil või ehokardiograafiaga diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofia (20,9%), suitsetamine (21,9%).

Esmane kombineeritud tulemusnäitaja oli letaalse koronaartõve või mitteletaalse müokardiinfarkti esinemine. Amlodipiinirühmas jõudsid esmase tulemusnäitajani 11,3% patsientidest võrreldes 11,5%-ga kloortalidoonirühmas [RR 0,98 95% CI (0,90...1,07) $p = 0,65$].

Teised tulemusnäitajad:

- kõikidest põhjustest tingitud suremuse määr oli kloortalidoonirühmas 17,3% ja amlodipiinirühmas 16,8% [amlodipiin vs. kloortalidoon RR 0,96, 95% CI (0,89...1,02) $p = 0,20$];
- südamepuudulikkuse esinemine (kombineeritud kardiovaskulaarse tulemusnäitaja komponent) oli oluliselt suurem amlodipiinirühmas võrreldes kloortalidoonirühmaga [10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% CI (1,25...1,52) $p < 0,001$].

Uuring ei näidanud kummagi ravimi paremust esmase tulemusnäitaja suhtes. *A posteriori* tehtud tulemuste analüüs on näidanud, et amlodipiin vähendas esmase kombineeritud tulemusnäitaja (letaalse lõppega koronaartõve ja mitteletaalse lõppega müokardiinfarktide) riski ja teisese tulemusnäitaja (kõikidest põhjustest tingitud suremuse) riski samal määral kui kloortalidoon.

Uuringus SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) hinnati 80 mg atorvastatiini või platseebo toimet insuldile 4731 patsiendil, kellel oli eelneva 6 kuu jooksul olnud insult või transitoorne isheemiline atakk (TIA) ja kelle anamneesis ei olnud koronaartõbe. 60% patsientidest olid mehed, patsientide vanusevahemik oli 21...92 aastat (keskmine vanus 63 aastat) ja nende LDL-i algväärtus oli 133 mg/dl (3,4 mmol/l). Ravi ajal atorvastatiiniga oli keskmine LDL-kolesterooli sisaldus 73 mg/dl (1,9 mmol/l), samas kui platseebo manustamisel oli see näitaja 129 mg/dl (3,3 mmol/l). Jälgimisaja mediaan oli 4,9 aastat.

Atorvastatiin annuses 80 mg vähendas esmase tulemusnäitaja – letaalse või mitteletaalse insuldi – riski

15% võrra (HR 0,85; 95% CI 0,72...1,00; $p = 0,05$ või pärast kohandamist algsete tegurite suhtes 0,84; 95% CI 0,71...0,99; $p = 0,03$) võrreldes platseeboga. Atorvastatiini puhul oli kõikidest põhjustest tingitud suuremus 9,1% (216/2365) ja platseebo puhul 8,9% (211/2366).

Post hoc analüüs näitas, et atorvastatiini (annuses 80 mg) manustamine vähendas isheemilise insuldi esinemissagedust (218/2365, 9,2% vs. 274/2366, 11,6%, $p = 0,01$) ja suurendas hemorraagilise insuldi esinemissagedust (55/2366, 2,3% vs. 33/2365, 1,4%, $p = 0,02$) võrreldes platseeboga.

- Hemorraagilise insuldi tekkerisk suurenes patsientidel, kellel oli hemorraagiline insult esinenud enne uuringusse kaasamist (7/45 atorvastatiini puhul vs. 2/48 platseebo puhul; riskisuhe 4,06; 95% CI, 0,84...19,57) ja isheemilise insuldi tekkeoht oli erinevates uuringurühmades samasugune (3/45 atorvastatiini puhul vs. 2/48 platseebo puhul; riskisuhe 1,64; 95% CI, 0,27...9,82).

- Hemorraagilise insuldi risk suurenes ka patsientidel, kellel oli enne uuringusse kaasamist esinenud lakunaarne infarkt (20/708 atorvastatiini puhul vs. 4/701 platseebo puhul; riskisuhe 4,99; 95% CI, 1,71...14,61), kuid samas vähenes sellistel patsientidel isheemilise insuldi risk (79/708 atorvastatiini puhul vs. 102/701 platseebo puhul; riskisuhe 0,76; 95% CI, 0,57...1,02). On võimalik, et insuldi üldine tekkerisk on suurenenud patsientidel, kellel on varem esinenud lakunaarne infarkt ja kes tarvitavad atorvastatiini annuses 80 mg ööpäevas.

Patsientide alarühmas, kellel esines hemorraagiline insult enne uuringusse kaasamist, oli atorvastatiini puhul üldsuresus 15,6% (7/45) ja platseebo puhul 10,4% (5/48). Patsientide alarühmas, kellel oli lakunaarne infarkt esinenud enne uuringusse värbamist, oli atorvastatiini puhul üldsuresus 10,9% (77/708) ja platseebo puhul 9,1% (64/701).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Amlodipiini ja atorvastatiini fikseeritud kombinatsiooni andmed

Suukaudse manustamise järel täheldati kaht selgesti eristatavat plasmakontsentratsiooni maksimumi. Esimene, mis saabus 1...2 tunni jooksul pärast manustamist, kuulub atorvastatiinile, teine, 6...12 tundi pärast manustamist, kuulub amlodipiinile. Amlodipiini ja atorvastatiini fikseeritud kombinatsioonist imendumise kiirus ja määr (biosaadavus) ei erine oluliselt amlodipiini ja atorvastatiini biosaadavusest, kui amlodipiini ja atorvastatiini tablette manustati koos.

Amlodipiini biosaadavust amlodipiini ja atorvastatiini fikseeritud kombinatsioonist ei mõjutanud täis kõht. Kuigi toit vähendab atorvastatiini imendumise kiirust ja määra amlodipiini ning atorvastatiini fikseeritud kombinatsioonist vastavalt ligikaudu 32% ja 11%, nagu määratud C_{max} -i ja AUC alusel, on täis kõhuga samasugust plasmakontsentratsiooni vähenemist täheldatud atorvastatiini puhul, ilma et väheneks toime LDL-kolesteroolile (vt allpool).

Amlodipiini andmed

Imendumine

Pärast ainult amlodipiini terapeutiliste annuste suukaudset manustamist saabub imendumise järel maksimaalne plasmakontsentratsioon 6...12 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. Amlodipiini biosaadavus ei muutu toidu olemasolul.

Jaotumine

In vitro uuringud amlodipiiniga on näidanud, et ligikaudu 97,5% veres ringlevast ravimist on hüpertensiivsetel patsientidel seotud plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Metaboliseerumisel maksas muudetakse amlodipiin ulatuslikult (ligikaudu 90%) inaktiivseteks metaboliitideks.

Eritumine

Amlodipiini eritumine plasmast on kahefaasiline, lõpliku eritumise poolväärtusajaga ligikaudu 30...50 tundi. Tasakaaluoleku plasmasisaldus saavutatakse igapäevase manustamise korral 7...8 päeva pärast. 10% lähteühendist amlodipiinist ja 60% amlodipiini metaboliitidest eritatakse uriiniga.

Atorvastatiini andmed

Imendumine

Atorvastatiin imendub kiiresti, maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1...2 tunni jooksul. Imendumise määr suureneb proportsionaalselt atorvastatiini annusega. Atorvastatiini (lähteravimi) absoluutne biosaadavus on ligikaudu 12% ja HMG-CoA reduktaasi inhibeeriva toime süsteemne biosaadavus ligikaudu 30%. Väike süsteemne biosaadavus on tingitud presüsteemsest kliirensist seedetrakti limaskestas ja/või metabolismist esmasel maksapassaažil. Kuigi toit vähendab ravimi imendumise kiirust ja määra vastavalt ligikaudu 25% ja 9%, nagu määratud C_{max} -i ja AUC alusel, on LDL-kolesterooli vähenemine atorvastatiini manustamisel nii koos toiduga kui ka ilma samasugune. Kui ravimit manustatakse õhtul, on atorvastatiini plasmakontsentratsioon väiksem (C_{max} ja AUC ligikaudu 30%) võrreldes hommikuse manustamisega. Siiski on LDL-kolesterooli vähenemine sama, sõltumata ravimi manustamise ajast.

Jaotumine

Atorvastatiini keskmine jaotusruumala on ligikaudu 381 liitrit. Atorvastatiin seondub plasmavalkudega $\geq 95\%$ ulatuses.

Biotransformatsioon

Atorvastatiin metaboliseeritakse ulatuslikult orto- ja parahüdroksüülitud derivaatideks ning mitmesugusteks beetaoksüdatsiooni produktideks. HMG-CoA reduktaasi *in vitro* inhibeerimine orto- ja parahüdroksüülitud metaboliitide poolt on võrdväärne atorvastatiini inhibeerimisega. Ligikaudu 70% HMG-CoA reduktaasi tsirkuleerivast inhibeerivast aktiivsusest omistatakse aktiivsetele metaboliitidele.

Eritumine

Atorvastatiin ja selle metaboliidid eritatakse pärast intra- ja/või ekstrahepaatilist metaboliseerumist peamiselt sapiga. Ravimi enterohepaatiline retsirkulatsioon on siiski ebaoluline. Atorvastatiini keskmine plasma eritumise poolväärtusaeg on inimestel ligikaudu 14 tundi, kuid HMG-CoA reduktaasi inhibeeriva toime poolväärtusaeg on aktiivsete metaboliitide tõttu 20...30 tundi. Vähem kui 2% atorvastatiini annusest on pärast suukaudset manustamist uriinis tuvastatav.

Atorvastatiin on maksa transportvalkude, orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidtransporterite 1B1 (OATP1B1) ja 1B3 (OATP1B3) substraat. Atorvastatiini metaboliidid on OATP1B1 substraadid. On kindlaks tehtud, et atorvastatiin on ka selliste väljavoolutransporterite nagu multiravimiresistentsusega seotud valk 1 (MDR1) ja rinnavähi resistentsusvalk (BCRP) substraat, mis võib piirata atorvastatiini imendumist soolestikus ja sapikliirensit.

Amlodipiini ja atorvastatiini andmed patsientide erirühmades

Eakad

Aeg amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseni on eakatel ja noorematel patsientidel ühesugune. Eakatel patsientidel kaldub amlodipiini kliirens vähenema, mistõttu suureneb nii AUC kui ka pikeneb eritumise poolväärtusaeg. AUC suurenemine ja eritumise poolväärtusaja pikenedamine südame paispuudulikkusega patsientidel olid uuritud vanuserühma jaoks ootuspärased.

Tervetel eakatel patsientidel (vanus ≥ 65 aastat) on atorvastatiini plasmakontsentratsioon kõrgem (C_{max} ligikaudu 40% ja AUC 30%) kui noortel täiskasvanutel. Kliinilised andmed näitavad, et igas annuses atorvastatiin vähendab eakatel patsientidel LDL-i rohkem kui noorematel täiskasvanutel (vt lõik 4.4).

Sugu

Atorvastatiini plasmakontsentratsioon naistel erineb (C_{max} ligikaudu 20% kõrgem ja AUC 10% madalam) meeste omast. Erinevus meeste ja naiste vahel ei olnud kliiniliselt oluline ega põhjastanud

mingeid kliiniliselt olulisi erinevusi toimetes lipiididele.

Neerupuudulikkus

Neerukahjustus ei mõjuta oluliselt amlodipiini farmakokineetikat. Amlodipiin ei ole dialüüsiv. Seetõttu võib neerupuudulikkusega patsientidele manustada amlodipiini tavalises algannuses.

Uuringutes atorvastatiiniga ei mõjuta neeruhaigus atorvastatiini plasmakontsentratsiooni ega LDL-C vähenemist, seega ei ole atorvastatiini annuse kohandamine neerupuudulikkusega patsientidel vajalik.

Maksapuudulikkus

Maksapuudulikkusega patsientidel esineb amlodipiini vähenenud kliirens koos sellest tuleneva AUC suurenemisega ligikaudu 40...60%. Mõõdukas kuni raske maksapuudulikkus ei mõjuta patsientide terapeutilist vastust atorvastatiinile, kuid ravimi plasmakontsentratsioon on oluliselt suurenenud. Kroonilise alkohoolse maksakahjustusega patsientidel (Childs-Pugh' B) suureneb atorvastatiini plasmakontsentratsioon oluliselt (C_{max} ligikaudu 16 korda ja AUC 11 korda).

SLCO1B1 polümorfism: Kõikide HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite, sealhulgas atorvastatiini hepatotsüütidesse haaramine on seotud OATP1B1 transporteriga. SLCO1B1 polümorfismiga patsientidel on risk atorvastatiini ekspositsiooni suurenemiseks, mis võib põhjustada rabdomüolüüsi riski suurenemist (vt lõik 4.4). OATP1B1 transporterit kodeeriva geeni polümorfism (SLCO1B1 c.521CC) on seotud 2,4 korda suurema atorvastatiini ekspositsiooniga (AUC) kui ilma selle genotüübi variandita isikutel (c.521TT). Nendel patsientidel on võimalik ka atorvastatiini geneetiliselt vähenenud haaramine hepatotsüütidesse. Selle võimalikud tagajärjed ravimi tõhususele ei ole teada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Amlodipiini ja atorvastatiini fikseeritud kombinatsiooniga ei ole mittekliinilisi uuringuid läbi viidud. Amlodipiini farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeense toime prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Amlodipiini reproduktiivtoksilisuse uuringutes täheldati rottidel poegimisaja pikenemist ja suuremat perinataalset suremust.

Atorvastatiin ei olnud rottidel ei genotoksiline (*in vitro* ja *in vivo*) ega kantserogeenne. Kaheaastases uuringus hiirtel suurenes hepatotsellulaarse adenoomi esinemissagedus isas- ja hepatotsellulaarsete kartsinoomide esinemissagedus emasloomadel, kui kasutati maksimaalset annust, mille puhul süsteemne toime AUC_(0...24) alusel oli 6...11 korda suurem kui inimestel kõige suurema annuse puhul. Loomkatsed on näidanud, et HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid võivad mõjutada embrüo või loote arengut. Rottide järglaste areng hilines ja postnataalne elulemus lühenes, kui emasloomadele manustati atorvastatiini annuseid üle 20 mg/kg ööpäevas (kliiniline süsteemne ekspositsioon). Atorvastatiini ja selle aktiivsete metaboliitide kontsentratsioon rottide piimas oli ligikaudu võrdne kontsentratsiooniga emasloomade plasmas. Atorvastatiin ei avaldanud toimet isas- ega emasloomade fertiilsusele annustes vastavalt kuni 175 mg/kg ja 225 mg/kg ööpäevas ja see ei olnud ka teratogeenne.

Reproduktiivtoksikoloogia

Rottide ja hiirtega läbiviidud reproduktiivsusuurings uuringutes ilmnisid inimestele soovitatavast maksimumannusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg skaalal) poegimise edasilükkumine, sünnitegevuse pikenemine ja järglaste elulemuse vähenemine.

Toime fertiilsusele

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, arvestades mg/m² kohta), kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud. Teises rottidega tehtud uuringus, mille käigus raviti isaseid rotte 30 päeva amlodipiinbesilaadiga annuses, mis on mg/kg alusel võrreldav inimestel kasutatava annusega, vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus, samuti sperma tihedus, valminud spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.

Kartsinogenees, mutagenees

Kahe aasta vältel amlodipiiniga (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad ööpäeva annustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg ööpäevas) ravitud hiirtel ja rottidel ei ilmnenud mingisuguseid kartsinogeensuse tunnuseid. Suurim annus (mg/m² alusel hiirtel ligilähedane maksimaalsele lubatavale kliinilisele annusele 10 mg; rottidel kaks korda kõrgem*) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud suurima annusega.

Mutageensuuringud ei viidanud mingisugustele ravimist tingitud toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

* Lähtub patsiendi kehakaalust 50 kg.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Polüsorbaat 80

Kaltsiumkarbonaat

Naatriumkroskarmelloos

Hüdoksüpropüütselluloos

Mikrokristalliline tselluloos

Eelželatiniseeritud maisitärklis

Magneesiumstearaat

Veevaba kolloidne ränidioksiid

Tableti kate 10 mg/5 mg tablettidel

Hüpromelloos (6 cp)

Titaandioksiid (E171)

Talk

Propüleenglükool (E1520)

Tableti kate 10 mg/10 mg tablettidel

Polüvinüülalkohol

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 3000

Talk

Indigokarmiin (E132)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (OPA/Al/PCV/alumiiniumfoolium): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

10 mg/5 mg: 845714
10 mg/10 mg: 811513

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:
10 mg/5 mg: 26.05.2014
10 mg/10 mg: 28.03.2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23.03.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

September 2022